

Aus der Klinik für Neurologie

Geschäftsführender Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Lars Timmermann
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Epilepsie und Morbus Darier - erhöht die Dermatoase das Epilepsierisiko?

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich der Medizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Julia Kathinka Nolting

aus Lübbecke

Marburg 2019

Angenommen vom Fachbereich der Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

10.07.2019

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs:

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Karl Martin Klein

Korreferent: Prof. Dr. Wolfgang Pfützner

*Für meine Eltern,
Kristine und Victoria*

Inhalt

1 EINLEITUNG	1
1.1 EPILEPSIE	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Klassifikation	1
1.1.3 Diagnosestellung und Therapie	4
1.1.4 Mortalität bei Erkrankung	5
1.1.5 Epidemiologische Studien	6
1.2 MORBUS DARIER	9
1.3 MORBUS DARIER UND EPILEPSIE	11
1.4 FRAGESTELLUNG	13
2 MATERIAL UND METHODEN	15
2.1 ETHIK	15
2.2 REKRUTIERUNG DER PROBANDEN	15
2.2.1 Klinik für Dermatologie und Allergologie der Philipps-Universität Marburg	16
2.2.2 Hautklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz	16
2.2.3 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Frankfurt	17
2.3 REKRUTIERUNG DER ANGEHÖRIGEN	17
2.4 PHÄNOTYPISIERUNG	17
2.5 FRAGEBOGEN	18
2.6 STATISTIK	21
2.6.1 Metaanalyse	22
3 ERGEBNISSE	25
3.1 ÜBERSICHT ÜBER DIE REKRUTIERTEN PROBANDEN UND ANGEHÖRIGEN	25
3.2 BESCHREIBUNG DER FAMILIEN	26
3.2.1 Patient 1	28
3.2.2 Patient 2	29
3.2.3 Patient 3	31
3.2.4 Patient 4	33
3.2.5 Patient 5	34
3.2.6 Patient 6	35
3.2.7 Patient 7	37
3.2.8 Patient 8	38
3.2.9 Patient 9	39
3.2.10 Patient 10	40
3.2.11 Patient 11	41
3.2.12 Patient 12	43
3.3 AUSWERTUNG	44
3.3.1 Auswertung Indexpatienten	44
3.3.2 Auswertung Familien	48
3.3.3 Statistik	49
3.3.3.1 Auswertung der Metaanalyse	50
4 DISKUSSION	52
4.1 ZUSAMMENFASSUNG	52
4.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG UND HYPOTHETISCHE ÜBERLEGUNGEN	52
4.3 VERGLEICH MIT DER LITERATUR	54
4.3.1 Studienanlass und Studiendesign	54

4.3.2 Rekrutierung des Studienkollektivs	55
4.3.3 Phänotypisierung	56
4.3.4 Problematik der Vergleichsprävalenz	57
4.3.5 Bewertung der Metaanalyse	58
4.4 FAZIT	59
5 ZUSAMMENFASSUNG	61
5.1 ENGLISCHSPRACHIGE ZUSAMMENFASSUNG: CONCLUSION	63
6 ANHANG	65
6.1 VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	65
6.2 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN	66
6.3 VERZEICHNIS DER TABELLEN	66
6.4 FRAGEBOGEN	67
6.5 VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	81
7 DANKSAGUNG	82
LITERATURVERZEICHNIS	83

1 EINLEITUNG

1.1 Epilepsie

Der Begriff „Epilepsie“ stammt aus dem Griechischen („epilambanein“= ergreifen; ein Zustand des Attackiertwerdens) [Rektor et al. 2013] und beschreibt ein Krankheitsbild, welches auf einer plötzlich auftretenden Dysfunktion des zentralen Nervensystems basiert. Durch abnorme paroxysmale, synchrone Potenzialentladungen von Neuronengruppen kommt es zu dem klinischen Bild eines epileptischen Anfalls [Diener und Weimar 2012].

1.1.1 Epidemiologie

Epilepsie stellt eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen dar [Hirtz et al. 2007]. Weltweit sind etwa 65 Millionen Menschen betroffen [Ngugi et al. 2010; Thurman et al. 2011]. Die Prävalenz liegt bei 0,7 - 0,8% [Diener und Weimar 2012]. Die Inzidenz liegt im frühen Kindesalter zunächst bei 70:100.000, anschließend fällt sie zunächst ab und liegt im Erwachsenenalter bei 30:100.000 [Forsgren et al. 2005a]. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Inzidenz wieder an und erreicht bei 66-Jährigen eine Inzidenz von 100:100.000 [Forsgren et al. 2005a].

Aufgrund des demographischen Wandels zeigte sich ein Anstieg der Epilepsieprävalenz: Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe eines Lebens an Epilepsie zu erkranken, lag in der Datenerfassung von Hessdorfer im Jahr 2011 bei 3-4% [Hessdorffer et al. 2011].

1.1.2 Klassifikation

Die Epilepsie wurde von der International League Against Epilepsy (ILAE) als Erkrankung des Gehirns definiert, die mit der Neigung einhergeht, epileptische Anfälle zu generieren [Berg et al. 2010]. Voraussetzung für die Diagnosestellung sind entweder zwei unprovizierte Anfälle, die in einem zeitlichen Abstand von mehr als 24 Stunden auftreten oder ein stattgehabter, unprovocierter Anfall mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Erleiden weiterer Anfälle innerhalb der nächsten 10 Jahre,

vergleichbar mit dem Rückfallrisiko nach zwei nicht provozierten Anfällen (>60%) oder der Diagnose eines Epilepsiesyndroms [Fisher et al. 2017b].

Die Klassifikation von epileptischen Anfällen und Epilepsieformen wird ebenfalls durch die ILAE festgelegt [Berg et al. 2010]. Es werden „generalisierte“ und „fokale“ epileptische Anfälle differenziert. „Generalisierte“ Anfälle gehen von einem Neuronenverband aus, welcher beide Großhirnhemisphären betrifft und sich sehr schnell ausbreitet. Die betroffenen Areale können sowohl kortikal als auch subkortikal gelegen sein. „Fokale“ epileptische Anfälle hingegen gehen von einem lokalisierten neuronalen Netzwerk aus, welches sich zunächst ausschließlich auf eine Großhirnhemisphäre beschränkt [Berg et al. 2010].

Darüber hinaus werden Anfälle mit unklarem Ursprungsort separat betrachtet. Der Anteil dieser sogenannten „unklassifizierten“ Anfälle findet trotz geringer Inzidenz gegenüber anderer Anfallsformen nach der neuen Klassifikation Berücksichtigung [Falco-Walter et al. 2017; Fisher et al. 2017c].

Bei „fokalen“ Anfällen werden zudem der Bewusstseinszustand sowie eventuelle vorliegende funktionelle Defizite beurteilt. Außerdem findet die Differenzierung zwischen einem einfach „fokalen“ Anfall und einer sekundär generalisierten Entwicklung des Anfalls Beachtung: Letztere werden nach der neuen Richtlinie der ILAE als „fokal zu bilateral tonisch-klonisch“ bezeichnet [Fisher et al. 2017b].

Nicht objektivierbar sind subjektive Vorwarnungen, sogenannte Auren, die bei bestimmten Epilepsieformen auftreten können. Die Symptome können sich sehr vielseitig darstellen. Es kann unter anderem zu olfaktorischen, visuellen oder vegetativen Halluzinationen kommen. Diese Wahrnehmungsveränderungen dauern nur wenige Sekunden bis Minuten an und treten meist kurz vor einem Anfall auf, können aber auch isoliert auftreten [Lüders et al. 1998].

Die Ursachen einer Epilepsie können sehr variabel sein [Diener und Weimar 2012; Vadlamudi 2003].

Nach der neuen Klassifikation der ILAE von 2017 werden zur Beschreibung der Ätiologie anstatt der zuvor verwendeten Terminologie „idiopathisch“, „symptomatisch“

und „kryptogen“ nun neue Begriffe empfohlen, um die Ursache der Epilepsie zu beschreiben.

Genetisch: Die Anfälle beruhen auf einem vermuteten oder bereits detektierten genetischen Defekt, dessen Hauptsymptom epileptische Anfälle sind. Das Auftreten der Anfälle kann durch exogene Faktoren beeinflusst werden.

Strukturell: Dieser Begriff beschreibt eine Pathologie in der Morphologie des zentralen Nervensystems, beispielsweise durch eine andere Erkrankung hervorgerufen, die ein erhöhtes Risiko birgt, eine Epilepsie zu entwickeln.

Metabolisch: Hierbei handelt es sich um gestörte metabolische Zustände, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einhergehen, eine Epilepsie zu entwickeln.

Immunologisch: Aufgrund einer Autoimmunreaktion kommt es zu einer Entzündung des zentralen Nervensystems, was eine Epilepsie nach sich zieht. Im Rahmen verbesserter und zunehmend angewandter Antikörperbestimmungen besteht eine Zunahme der Bedeutung dieser Entität.

Infektiös: Chronische oder subakute Infektionen können mit strukturellen Veränderungen im zentralen Nervensystem einhergehen, die die Entwicklung einer Epilepsie beeinflussen können.

Unbekannt: Die Ursache der Erkrankung kann nicht eindeutig nachgewiesen werden [Scheffer et al. 2017].

Epilepsie Klassifikation der ILAE 2017

Anfallstypen					
Fokaler Beginn		Generalisierter Beginn		Unbekannter Beginn	
Bewusstsein beeinträchtigt	Bewusstsein un- beeinträchtigt				
Motorisch	Nicht motorisch	Motorisch	Nicht motorisch	Motorisch	Nicht motorisch
Fokal zu bilateral tonisch klonisch				Unklassifiziert	
Epilepsien					
Fokal	Generalisiert		Kombiniert fokal und generalisiert	Unbekannt	
Epilepsiesyndrome					
Ätiologie					
Strukturell	Genetisch	Infektiös	Metabolisch	Immuno- logisch	Unbekannt

Abb. 1: Epilepsie Klassifikation, modifiziert nach Scheffer et al. 2017

Abbildung 1 zeigt eine modifizierte, schematische Darstellung der Einteilung der Anfallstypen und Epilepsien entsprechend der neuen Klassifikation von Scheffer et al. [Scheffer et al. 2017].

1.1.3 Diagnosestellung und Therapie

Bei einem erstmaligen Anfallsereignis ist eine umfassende ätiologische Abklärung zum Ausschluss beziehungsweise zur Diagnosestellung einer Epilepsie von besonderer Bedeutung. Sie ist Grundlage aller folgenden Therapieentscheidungen. Es ist abzuklären, ob es sich um einen nicht behandlungsbedürftigen Gelegenheitsanfall - einen ersten Anfall ohne ein erhöhtes Risiko für weitere Anfälle - oder den Diagnosekriterien entsprechend um eine Epilepsie mit potentielltem Therapiebedarf handelt.

Grundlegend in der Diagnostik sind Eigen- und Fremdanamnese. Informationen über Risikofaktoren oder Anfallshergang können relevante Indizien zur Diagnosestellung liefern. Darüber hinaus spielt die Bildgebung bei der Erstdiagnostik eine maßgebliche

Rolle. Vor allem die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) kann morphologische Hinweise bezüglich Ätiologie und Klassifikation geben. Eine Computertomographie (CT) ist optional durchzuführen, um Differentialdiagnosen auszuschließen, die eventuell einer akuten Behandlung bedürften. Mithilfe einer Elektroenzephalographie (EEG) können pathologische Muster der neuronalen Aktivität und eine erhöhte Anfallsneigung detektiert werden. Bei unklaren Ergebnissen kann ein Langzeit-EEG oder als Provokationstest beispielsweise ein Schlafentzug-EEG durchgeführt werden. Gegebenenfalls können zusätzliche Ableitungen zur Steigerung der Untersuchungssensitivität ergänzt werden [Diener und Weimar 2012]. Zum Ausschluss infektiöser oder entzündlicher Ätiologie wird eine Liquoranalyse empfohlen. Die Bestimmung der Höhe der Kreatinkinase sowie des Prolaktins im Liquor zur Differentialdiagnose nicht-epileptischer Ereignisse kann erfolgen und sollte vorzugsmäßig von Spezialeinrichtungen bewertet werden.

Bei Diagnosestellung und vorliegendem Therapiebedarf wird zunächst eine konservative, medikamentöse Therapie eingeleitet. Die Auswahl eines adäquaten Antikonvulsivums sollte für jeden Patienten individuell getroffen werden. Allgemein werden bei generalisierten Epilepsieformen Wirkstoffe wie Valproat, Lamotrigin oder Levetiracetam als Mittel der Wahl betrachtet. Bei fokalen Anfällen kann beispielsweise eine Therapie mit Lamotrigin oder Levetiracetam indiziert sein [Elger C. E., Berkenfeld R. et al 2017].

Als nicht konservative Reserveverfahren kommen operative Resektionen neuronaler Strukturen zur Anwendung. Alternative Möglichkeiten stellen Stimulationsverfahren wie die Vagus-Nerv-Stimulation oder eine tiefe Hirnstimulation dar [Diener und Weimar 2012].

1.1.4 Mortalität bei Erkrankung

Die Mortalität von Patienten mit Epilepsie ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht. Dies betrifft insbesondere den Zeitraum nach Einsetzen der Erkrankung [Neligan et al. 2011]. Ebenso gibt es einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Mortalitätsrisiko [Forsgren et al. 2005b]. Plötzlich aufgetretene, unerwartete Todesfälle ohne Anhalt für Traumata oder ein Status epilepticus, d.h. einen über fünf Minuten persistierenden generalisierten Anfall, bei Epilepsie-Patienten werden als

„SUDEP“ (sudden unexpected death in epilepsy) bezeichnet. SUDEP stellt die häufigste Todesursache in direktem Zusammenhang mit Epilepsie dar [Xu et al. 2015; Surges et al. 2009]. Die Ätiologie kann definitionsgemäß nicht genau nachvollzogen werden. Ein Zusammenhang mit einer vegetativen Begleitreaktion als Folge auf einen Anfall wird vermutet [Surges et al. 2009].

Eine Epilepsieerkrankung muss nicht zwingend lebenslang bestehen. Dies gilt beispielsweise für Patienten, welche an einem Epilepsiesyndrom leiden und sich nicht mehr in dem für das Syndrom typische Alter befinden. Eine Epilepsie gilt als überwunden, wenn der Patient mindestens zehn Jahre lang anfallsfrei bleibt, nachdem die antikonvulsive Medikation für fünf Jahre abgesetzt wurde. Dieser Zustand ist jedoch nicht mit einer Heilung gleichzusetzen [Fisher et al. 2017a].

1.1.5 Epidemiologische Studien

Im Folgenden werden verschiedene epidemiologische Studien vor dem Hintergrund der Relevanz bei der Untersuchung der Ätiologie von Epilepsien und der Assoziation mit anderen Erkrankungen dargelegt.

Wie zuvor beschrieben, ist die Ätiologie und der Zusammenhang mit anderen Erkrankungen vielseitig und komplex [Thurman et al. 2011]. Die Erforschung der Assoziationsverhältnisse ist von besonderer Bedeutung, da so auf grundlegende Entstehungsmechanismen rückgeschlossen werden kann und neue Ansatzpunkte für mögliche Therapien entdeckt werden können. Bei vielen der früher als idiopathisch angesehenen Epilepsieformen hat man belegen können, dass eine genetische Grundlage besteht [Thomas und Berkovic 2014].

Die Erfassung ätiologischer Zusammenhänge auf genetischer Basis erfolgt zunächst über epidemiologische Studien, die die Komorbiditäten untersuchen und beschreiben. Sie liefern Grundlageninformationen, die sowohl für die primäre Prävention, als auch für die frühe Diagnostik und Behandlung der jeweiligen Erkrankungen und mit ihr assoziierten Pathologien von Bedeutung sind [Thurman et al. 2011].

Sowohl die Erfassung als auch die ätiologische Beurteilung der Erkrankungen stellen jedoch eine große Herausforderung dar. Dies gilt dementsprechend auch für die Untersuchung der Prävalenz von Epilepsie bei diagnostiziertem Morbus Darier.

Ngugi beschreibt 2010 die Problematik, dass die vorliegenden Studien zur Epidemiologie von Epilepsien aufgrund von Unterschieden in Definition, Einschlusskriterien und Methodik schwierig zu vergleichen seien [Ngugi et al. 2010].

Auch Sander und Shorvon diskutierten eine Beeinflussung der Prävalenzrate je nachdem ob die Studie akut symptomatische Anfälle, einmalige Anfälle, neonatale Anfälle, Fieberkrämpfe oder inaktive Epilepsien einbezieht [Sander und Shorvon 1996]. Epileptische Anfälle implizieren laut Thurman nicht per se das Vorliegen einer Epilepsie und sollten klar differenziert werden. In epidemiologischen Studien stelle es sich häufig als schwierig dar, einen definitiven Beweis einer Epilepsie vorlegen zu können. Dies lässt sich mit einem mangelnden Zugang zu klinischen Datenbanken, dem gegebenenfalls mangelnden Wissen des Untersuchers oder dem fehlenden Zugang des Patienten zur spezialisierten Gesundheitsversorgung begründen [Thurman et al. 2011].

Diskrepanzen bestünden darüber hinaus sowohl zwischen städtischen und ländlichen Gegenden als auch zwischen entwickelten Ländern und Entwicklungsländern. Diese sind unter anderem begründet in dem unterschiedlichen Zugang zu Ressourcen und verschiedenen Screeningmethoden. Die Studiengröße sowie das Alter der Betroffenen wirken sich ebenfalls erheblich auf die Studienergebnisse aus. Ngugi zufolge machen diese Faktoren eine Varianz von 53% in den Studienergebnissen aus [Ngugi et al. 2010]. Folglich divergieren die Angaben über die Häufigkeit von Epilepsien.

Eine von Sander veröffentlichte Metastudie fasst die in verschiedenen Studien ermittelten Zahlen zusammen. In entwickelten Ländern lag die Inzidenz bei 40-70:100.000, die Prävalenz von aktiver Epilepsie bei 500-1000:100.000. Fälle von Patienten die jemals die Diagnose einer Epilepsie hatten lagen bei 2100-5000:100.000 [Sander und Shorvon 1996].

Ngugi zufolge lägen deutlich weniger Studien vor, die die Inzidenz von Epilepsie beschreiben, als solche, die die Prävalenz untersuchen. In einer Meta-Analyse über die bisherig veröffentlichten Studien zur Inzidenz von Epilepsien konnte Ngugi insgesamt 33 Studien zusammenfassen. Hier lag die mediane Inzidenz bei 50,4:100.000 Neuerkrankungen im Jahr. Besonders hoch war die Inzidenz in ärmeren Ländern. Diese lag hier sogar bei 81,7:100.000 [Ngugi et al. 2011]. Studien, die Fragebögen verwendet hatten, anstelle von Datenbanken, erreichten höhere Inzidenzen. Dies könnte dadurch begründet sein, dass nur besonders betroffene Patienten im Krankenhaus vorstellig

werden und dass das allgemeine Vorkommen von Epilepsien aus diesem Grund unterschätzt wird. Analoge Resultate wurden bei kleinen Studiengrößen sowie bei prospektiv angelegten Studien dokumentiert [Ngugi et al. 2011].

Eine nicht zu vernachlässigende Heterogenität der Inzidenz und Prävalenz lag aufgrund dieser Unterschiede zwischen den einzelnen Studien vor, sodass standardisierte Daten gefordert werden [Ngugi et al. 2011].

Eine weitere Meta-Analyse von Ngugi untersuchte 65 Studien im Hinblick auf die Prävalenz. Die Lebenszeitprävalenz lag hier im Mittel bei 5,8:1000 in entwickelten Ländern sowie bei 15,4:1000 in ländlichen Gegenden und 10,3:1000 in städtischen Gegenden von Entwicklungsländern. Die Prävalenz von akuter Epilepsie lag bei 4,9:1000 in entwickelten Ländern und bei 12,7:1000 in ländlichen sowie 5,9:1000 in städtischen Bereichen von Entwicklungsländern. In Bezug auf Altersklassen lag die Prävalenz bei 7:1000 bei Erwachsenen und 4,7:1000 bei Kindern. Der Unterschied in der Prävalenz zwischen ländlichen und städtischen Regionen in Entwicklungsländern könnte darin begründet sein, dass in städtischen Regionen eine bessere medizinische Versorgung besteht [Ngugi et al. 2010].

Die Auftretenshäufigkeit in Abhängigkeit vom Alter wird von Forsgren et al. beschrieben. Im Kindes- und Jugendalter liegt die Prävalenz aktiver Epilepsien bei 4,5-5:1000. Besonders hoch liegt die Inzidenz im ersten Lebensjahr. Danach fällt sie zunächst ab. Im Alter von 20-64 Jahren liegt sie bei 6:1000 und ab dem 65. Lebensjahr steigt sie stetig an und liegt bei 7:1000. Die häufigste Ursache für eine Epilepsie war in allen untersuchten Ländern durch ein zerebrovaskuläres Ereignis begründet. In Bezug auf alle Altersgruppen lag die Prävalenz bei 5,2:1000 für eine aktive Epilepsie, wobei die tatsächliche Zahl bei 6:1000 liege, da es nicht möglich sei, alle Fälle zu detektieren und zu dokumentieren. Die jährliche Inzidenzrate in Europa liege bei 50-55:100.000.

Aufgrund des demographischen Wandels sei von einer Zunahme der Häufigkeit auszugehen [Forsgren et al. 2005a].

Die soziodemographischen Gegebenheiten sowie die Inzidenzraten von Epilepsie in Europa und den USA sind ähnlich, sodass die von 1960-1979 in Rochester, Minnesota, durchgeführte Studie auch für Deutschland repräsentativ ist. 412 mit Epilepsie diagnostizierte Personen wurden rekrutiert.

Untersucht wurde sowohl das „Lifetime Risk (LR)“, welches die Wahrscheinlichkeit widerspiegelt, im weiteren Verlauf des Lebens eine Epilepsie zu entwickeln sowie die „cumulative incidence“, die Summation altersspezifischer Inzidenzen.

Die kumulative Inzidenz lag bei 0,9% bis zum 20. Lebensjahr, bei 1,7% bis zum 50. Lebensjahr und bei 3,4% bis zum 80. Lebensjahr [Hesdorffer et al. 2011].

Das LR lag mit 0,9% bis zum 20. Lebensjahr, bei 1,6% bis zum 50. Lebensjahr und bei 3% bis zum 80. Lebensjahr. Im Vergleich der Zahlen ist ersichtlich, dass das LR im höheren Alter unter der kumulativen Inzidenz liegt. Dies ist mit dem im Alter zunehmenden Risiko zu versterben, begründet [Hesdorffer et al. 2011].

Einer von 26 Menschen wird laut der Studie im Laufe des Lebens eine Epilepsie entwickeln. Wobei das Risiko für Männer im Verhältnis größer ist: Es liegt bei 1:21 im Vergleich zu 1:28 bei Frauen [Hesdorffer et al. 2011].

1.2 Morbus Darier

Im Jahr 1889 wurden erstmalig Fälle von Morbus Darier (M. Darier) zeitgleich von Darier und White beschrieben [Burge et al. 1994 // 2015; Bach et al. 2007].

Es handelt sich bei Morbus Darier um eine autosomal-dominant vererbte Hauterkrankung. Die Prävalenz liegt zwischen 1:30.000 und 1:100.000 und tritt bei Männern und Frauen gleich häufig und unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit auf [Takagi et al. 2016]. Als ätiologisches Korrelat gelten Mutationen des *ATP2A2*-Gens auf Chromosom 12q23-24.1, welches für eine Kalzium-ATPase der Isoform 2 des Sarko-/Endoplasmatischen Retikulums (SERCA2) kodiert [Sakuntabhai et al. 1999b; Klaussegger et al. 2013]. Die Mutation tritt bei 40-50% der Patienten sporadisch auf und zeigt eine Penetranz von über 90% [Takagi et al. 2016]. Die ATPase ist funktionell am Kalziumtransport vom Zytosol ins Endoplasmatische Retikulum (ER) beteiligt. Durch Mutationen mit konsekutivem Funktionsausfall kommt es zu einer Störung der Regulation der Elektrolyte, des intrazellulären Kalziumsignalwegs sowie zu einer Beeinträchtigung der posttranslationalen Modifikation von Proteinen im ER. Es sind sowohl Zellen der Haut als auch des Gehirns betroffen [Gordon-Smith et al. 2010].

Klinisch manifestiert sich Morbus Darier meist in der Kindheit oder der frühen Adoleszenz. Im Vordergrund stehen rote Papeln, die in der Regel nassen und jucken.

Diese können am ganzen Integument auftreten, besonders betroffen sind seborrhoische Areale, wie die Stirn und der Brustkorb (Abbildung 2). Häufig weisen auch die Nägel dystrophe Veränderungen auf [Gordon-Smith et al. 2010].



Abb. 2: Patient mit Morbus Darier, Fotodatenbank des UKGM



Abb. 3: Patient mit Morbus Darier, Fotodatenbank des UKGM

Die in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellten Hautbefunde entstammen der Fotodatenbank des Uniklinikums Gießen und Marburg und zeigen typische Veränderungen bei Morbus Darier.

Die Diagnosestellung erfolgt durch die klinische Symptomatik und kann durch einen histopathologischen oder genetischen Befund belegt werden. Histologisch finden sich vergrößerte, in die Epidermis ragende, bindegewebige Papillen, abnorme Keratinozyten und eine gestörte Verhornung. Es kommt zu einer Auflösung des Zellverbandes sowie zu einer suprabasalen Spaltbildung [Klausegger et al. 2013].

Eine evidenzbasierte Leitlinie zur Behandlung des Morbus Darier ist zurzeit noch nicht etabliert. Die Vermeidung von UV-Strahlen, Wärme und mechanischer Reibung wird empfohlen. Sekundärerkrankungen wie Infektionen werden rein symptomatisch behandelt. Der Einsatz von Steroiden oder Cyclosporin sowie Vitamin D3 wird diskutiert [Takagi et al. 2016].

1.3 Morbus Darier und Epilepsie

Verschiedene Studien beschreiben eine Assoziation von Morbus Darier mit neuropsychiatrischen Störungen, sodass die Dermatoase möglicherweise auch bei neurologischen Krankheitsbildern eine relevante Komorbidität darstellt [Bach et al. 2007].

In einer 1994 veröffentlichten Studie mit 163 von Morbus Darier betroffenen Teilnehmern fand Burge bei sieben Patienten eine vorliegende Epilepsie. Dies entspräche einer Prävalenz von 42,9:1000 Epilepsieerkrankten unter Morbus Darier-Patienten. Burge postuliert eine erhöhte Epilepsieprävalenz unter Morbus Darier-Patienten und bezieht sich vergleichend auf die Studie von Wade [Wade und Hewer 1987], die eine Epilepsie-Prävalenz von 7:1000 innerhalb der Normalbevölkerung beschreibt [Burge und Wilkinson 1992].

In einer Studie von Gordon-Smith im Vereinigten Königreich wurden multizentrisch an dermatologischen Kliniken sowie über die „U.K. Darier Support Group“ insgesamt 100 nicht verwandte, an Morbus Darier erkrankte Probanden rekrutiert. Es wurde eine

neuropsychiatrische Evaluierung durch einen Psychologen durchgeführt. Neben einem Interview wurden medizinische Unterlagen, die über die Probanden vorlagen, hinzugezogen. Neurologische Auffälligkeiten wurden anhand von Praxis- und Krankenhausakten und einem kurzen Interview beurteilt. Zu wie vielen Patienten solche Akten vorlagen und wie diese organisiert wurden wird nicht weiter erläutert. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 48,2 Jahre.

Drei Probanden erhielten die Diagnose einer Epilepsie. Im Einzelnen wurde eine „primär generalisierte“ Epilepsie, eine „idiopathische“ Epilepsie sowie eine „Petite Mal Epilepsie“ beschrieben [Gordon-Smith et al. 2010].

Munro beschreibt in einer Studie den Phänotyp von 75 Morbus Darier-Patienten in Nordengland. Mithilfe von dermatologischen Datenbanken konnten diese Patienten mit histologischer oder klinischer Diagnose eines Morbus Darier rekrutiert und folglich kontaktiert werden.

Es ergab sich kein Anhalt für eine signifikante Häufung neurologischer oder intellektueller Auffälligkeiten bei den Morbus Darier-Patienten. Zwei Probanden waren mental leicht eingeschränkt. Eine Probandin war stark retardiert. Bei ihr bestand eine kongenitale Epilepsie ungeklärter Ursache. Der Bruder der oben genannten Patientin war ebenfalls an Morbus Darier erkrankt, aber neuropsychologisch unauffällig [Munro 1992].

In einer Studie aus Singapur wurden aus einem Zentrum für dermatologische Erkrankungen retrospektiv die in einem Zeitraum von 20 Jahren (1989-2002) diagnostizierten Morbus Darier-Patienten rekrutiert. Insgesamt konnten so 24 nicht verwandte Morbus Darier-Patienten untersucht werden. Im Vergleich zu den Studien aus Europa zeigte sich eine ähnliche Inzidenz sowie eine ähnliche klinische Darstellung. Bei drei Patienten lagen neuropsychiatrische Diagnosen vor, bei einem dieser Patienten bestand die Diagnose einer Epilepsie [Goh et al. 2005].

Eine Studie der Oxford University untersuchte 21 von Morbus Darier betroffene Familien (75 Individuen) sowie sechs sporadische Morbus Darier Fälle im Hinblick auf die Genetik. 24 neuartige Mutationen konnten detektiert werden. Bei drei nicht verwandten Patienten lag die Diagnose Epilepsie vor. Bei anderen Familienmitgliedern mit gleicher Mutation lag keine Epilepsie vor [Sakuntabhai et al. 1999a].

In einer Studie von Jacobsen wurden zehn Patienten mit Morbus Darier und gleichzeitig bestehendem neuropsychiatrischen Phänotyp sowie neun Morbus Darier-Patienten für eine Mutationsanalyse rekrutiert. Die Diagnose der Dermatose wurde anhand von einer klinischen Untersuchung und einer Hautbiopsie gestellt. Patienten mit psychiatrischen Störungen wurden darüber hinaus von einem Psychiater konsultiert. Bei drei Patienten bestand die Diagnose einer Epilepsie. Ein Patient hatte vom ersten bis zum siebten Lebensjahr eine Epilepsie, bei einem Patienten lag seit dem 21. Lebensjahr eine fokale Epilepsie vor. Ein weiterer Patient hat seit dem 14. Lebensjahr eine Epilepsie mit tonisch-klonischen Anfällen [Jacobsen et al. 1999]. Bei einem Patienten kamen Blackouts vor, wobei keine Ätiologie ermittelt werden konnte. Ein Patient mit vorliegender neuropsychiatrischer Erkrankung hatte ein Kind, bei dem sowohl eine Epilepsie, als auch einen Morbus Darier vorlag [Jacobsen et al. 1999].

In einer 2001 veröffentlichten Studie von Ringfeil et al. wurden mittels weltweiter Rekrutierung an dermatologischen Zentren insgesamt 24 Familien (50 Individuen), die von Morbus Darier betroffen sind, untersucht. 18 Familien waren mehrfach betroffen, bei sechs Probanden trat die Erkrankung sporadisch auf. In einer Familie mit einer Mutation der Phosphorylierungsdomäne der SERCA2 kam eine Epilepsie vor [Ringfeil et al. 2001].

Beispielhaft wurde in dem 2014 veröffentlichten Poster der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ein zehnjähriges Mädchen beschrieben, welches sowohl an Morbus Darier als auch an Epilepsie litt. Auch hier wurde die Vermutung geäußert, dass ein ätiologischer Zusammenhang bestehen könnte [J. Stoffels, G. von Czettritz, S. Seeliger 2014].

1.4 Fragestellung

Wie zuvor beschrieben, können der Erkrankung Epilepsie eine Vielzahl verschiedener Ursachen und Auslöser zugrunde liegen. Hierzu gehören neben strukturellen Läsionen des Gehirns auch genetisch bedingte Malfunktionen von Proteinen und metabolische Störungen. Besonders dadurch bedingte Elektrolytverschiebungen und Störungen in der Erregbarkeit der Zellen scheinen ätiopathologisch bedeutsam zu sein [Carmignoto und Haydon 2012; Vadlamudi 2003].

Die dezidierte Aufklärung der Ätiologie und der Pathomechanismen von Epilepsie sowie die Assoziation zu anderen Krankheitsbildern sind Gegenstand aktueller Forschung.

Es gibt bisher jedoch noch keine validierten Daten zur Häufigkeit von Epilepsie bei Patienten mit Morbus Darier. Insbesondere wurden bei der autosomal-dominant vererbten Erkrankung keine Angehörigen der Dermatosepatienten hinsichtlich des Auftretens epileptischer Anfälle untersucht. Dies ist jedoch von besonderer Bedeutung, da man bei autosomal-dominantem Vererbungshergang erwarten würde, dass auch weitere Familienmitglieder das mutierte Gen tragen und folglich nicht nur den dermatologisch auffälligen Phänotyp, sondern möglicherweise auch ein erhöhtes Risiko für eine Epilepsie präsentieren. Darüber hinaus könnte auch bei unauffälligem Hautphänotyp eine Anfallssymptomatik vorliegen.

Im Fokus des Forschungsinteresses steht es folglich herauszufinden, ob Epilepsien bei Patienten mit diagnostiziertem Morbus Darier und deren Angehörigen im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung gehäuft auftreten, und wenn dem so ist, welche Arten von Epilepsien relativ überrepräsentiert sind. Eine Assoziation zwischen Morbus Darier und Epilepsie vorausgesetzt, könnten Patienten, die an eben dieser Hauterkrankung leiden, im weiteren Verlauf auf das Vorliegen einer Epilepsie untersucht werden und gegebenenfalls schon frühzeitig von einer zielgerichteten Behandlung profitieren. Ebenso würde sich die Möglichkeit bieten, Epilepsie-Patienten bei dermatologischen Auffälligkeiten auf genetische Veränderungen im Hinblick auf eine Komorbidität mit Morbus Darier zu untersuchen. Durch die Erforschung der genetischen Grundlagen eröffnet sich die Option, ätiologische Zusammenhänge zu erschließen und therapeutische Ansätze zu entwickeln. Darüber hinaus kann eine frühzeitige zielgerechte dermatologische und neurologische Therapie nicht nur bei bereits symptomatischen Patienten, sondern auch bereits vor dem Auftreten einer klinischen Symptomatik von Bedeutung sein.

2 MATERIAL UND METHODEN

Die Studie wurde retrospektiv von Oktober 2015 bis November 2017 an 12 Indexpatienten und insgesamt 12 Angehörigen im Rahmen der Studie „Etablierung einer Biomaterialbank (BMB) für paroxysmale neurologische Störungen“ durchgeführt. Das Amendement für das Projekt wurde im April 2015 genehmigt. Daraufhin erfolgte bereits die erste Kontaktaufnahme zu neun Patienten durch die Klinik der Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM). Weitere Schritte erfolgten ab Oktober 2015.

2.1 Ethik

Die Studie wurde im Rahmen eines Amendments für die bestehende Biomaterialbank für paroxysmale neurologische Störungen am 28.04.2015 von der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg genehmigt. Die Rekrutierungsstrategie von Patienten aus den auswärtigen Kliniken wurde am 4.08.2015 genehmigt (AZ 86/13).

Die auswärtigen Kliniken hatten lediglich Übermittlerfunktion und waren im Weiteren nicht an der Studie beteiligt.

2.2 Rekrutierung der Probanden

Für die Studie wurden Patienten der Klinik für Dermatologie und Allergologie sowie der Klinik der Neurologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM), der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Frankfurt sowie der Hautklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert. Darüber hinaus wurden Verwandte bis zweiten Grades mit in die Studie eingeschlossen. Von der Studie ausgeschlossen wurden Probanden oder Angehörige, die die Teilnahme ablehnten, sowie nicht erkrankte Minderjährige.

2.2.1 Klinik für Dermatologie und Allergologie der Philipps-Universität Marburg

In Zusammenarbeit mit Professor Dr. med. Pfützner, leitender Oberarzt der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Philipps-Universität Marburg, wurden die Patienten mit der ICD Kodierung Q82.8 aus dem Fotoarchiv und dem Krankenhausinformationssystem „Orbis“ rekrutiert und es wurde überprüft, bei welchen dieser Patienten ein Morbus Darier diagnostiziert wurde. Andere Erkrankungen, wie beispielsweise Morbus Hailey-Hailey, die unter selbigem ICD-Schlüssel zusammengefasst sind, wurden ausgeschlossen. Von den Patienten mit der genannten ICD Kodierung war bei 15 Patienten Morbus Darier diagnostiziert worden. Entsprechende Patienten wurden über die Klinik der Dermatologie zwecks Vorstellung der Studie und Anfrage des Einverständnisses zur Kontaktaufnahme durch die neurologische Klinik des UKGM postalisch kontaktiert. Die Rückantwort der Patienten erfolgte telefonisch oder postalisch an die Klinik für Neurologie der Universität Marburg. Aus Marburg wurden 15 Patienten angeschrieben, worauf elf Patienten sich zurückmeldeten. Die Patienten, die einer Kontaktaufnahme zustimmten, wurden von Herrn Prof. Dr. med. K. M. Klein aus der Klinik für Neurologie Marburg über den Hintergrund der Studie sowie das genaue Prozedere telefonisch aufgeklärt. Im Anschluss wurden den Patienten entsprechendes Probandeninformationsmaterial und eine Einwilligungserklärung zugesandt. Nach Erhalt von neun schriftlichen Zusagen wurden neun Interviews mit den rekrutierten Patienten geführt.

In den ausliegenden Kliniken verlief das Prozedere analog.

2.2.2 Hautklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz

In Kooperation mit Frau Prof. Dr. med. E. von Stebut-Borschitz, zum Zeitpunkt der Datenerhebung Oberärztin der Hautklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz, wurde das dortige Patientenverzeichnis auf Fälle von Morbus Darier durchgesehen. Dabei fanden sich insgesamt 76 Patienten mit der gesuchten ICD Kodierung. Bei 24 Patienten lag laut Diagnosestellung ein Morbus Darier vor, sodass die Einschlusskriterien der Studie erfüllt waren und die schriftliche Kontaktaufnahme wie oben beschrieben erfolgte. Vier Briefe waren aufgrund veralteter Adressdaten nicht zustellbar. Von den verbleibenden 20 Patienten gab es keine Rückmeldung.

2.2.3 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Frankfurt

An der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Frankfurt konnten die Probanden in Zusammenarbeit mit dem leitenden Oberarzt Prof. Dr. med. F. Ochsendorf identifiziert werden.

Es wurden neun Patienten, die aufgrund der Diagnose Morbus Darier im Zeitraum von 2009-2016 behandelt wurden beziehungsweise in der histologischen Datenbank dokumentiert wurden, rekrutiert und entsprechend postalisch durch die Klinik für Dermatologie Frankfurt kontaktiert. Drei Patienten stimmten der Kontaktaufnahme durch die Klinik für Neurologie Marburg und nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung auch der Studienteilnahme zu.

2.3 Rekrutierung der Angehörigen

Nach dem telefonischen Interview mit den Indexpatienten wurden diese gebeten Kontakt mit ihren erst- oder zweitgradig Verwandten aufzunehmen, um zu erfragen, ob diese einer telefonischen Kontaktaufnahme durch die Klinik der Neurologie Marburg zustimmen würden. Im Falle eines Einverständnisses wurden über den Indexpatienten die Kontaktdaten weitergeleitet.

Die Angehörigen wurden daraufhin kontaktiert und durch Prof. Dr. Klein über die Studie aufgeklärt. Postalisch wurden die Probandeninformation und ein Formular zur schriftlichen Einwilligungserklärung zugesandt. Nach Rückerhalt der schriftlichen Zustimmung der Studienteilnahme erfolgte eine Terminvereinbarung zu einem telefonischen Interview.

2.4 Phänotypisierung

Nach Rücksendung der unterschriebenen Einverständniserklärung wurde mit den Patienten ein telefonisches Interview durchgeführt. Dieses orientierte sich an einem validierten Fragebogen für Epilepsie [Reutens et al. 1992], der im Hinblick auf die Fragestellung und das Krankheitsbild des Morbus Darier erweitert wurde.

Die Einteilung des Schweregrads der Erkrankung erfolgte in Anlehnung an die Klassifikation von Ringpfeil. Dieser beschreibt eine milde Ausprägung der Erkrankung bei Vorkommen von gruppierten keratotischen Papeln an typischen Körperstellen. Wenn die Papeln weit verteilt sind und verruköse Plaques vorherrschen, wird von einem moderaten Phänotyp gesprochen. Patienten mit hypertrophem Wachstum im Bereich der Intertrigines oder ausgedehnten hyperkeratotischen und aufgeweichten Plaques werden als schwer eingestuft [Ringpfeil et al. 2001].

2.5 Fragebogen

Allgemeine Daten

In dem Fragebogen wurden zunächst allgemeine persönliche Daten sowie Angaben zum Beruf, dem sozialen Umfeld und diagnostizierten Vorerkrankungen aufgenommen.

Fragen zur Hauterkrankung

Bei von Morbus Darier betroffenen Patienten wurden Fragen bezüglich der Hauterkrankung gestellt. Diese bezogen sich auf die Art der Diagnosestellung, das Erkrankungsalter und das Alter bei Diagnosestellung sowie die genaue Symptomatik. Es wurde sowohl nach Lokalisation, Erscheinungsbild, Schmerzen, als auch nach Faktoren, die subjektiv zu einer Symptomverschlechterung führen, gefragt. Darüber hinaus wurden Informationen bezüglich einer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens oder Alltagseinschränkungen eingeholt. Auch psychische Belastungen durch die Erkrankung und niedergeschlagene Stimmung im Allgemeinen wurden eruiert.

Schwangerschaft und Perinatalperiode

Es folgten Fragen zur Schwangerschaft der Mutter und der Geburt des Patienten. Dies schloss allgemeine Probleme während der Schwangerschaft sowie Infektionen, Risikofaktoren für Epilepsie und den Verlauf der Geburt des Patienten sowie eventuell stattgehabte Komplikationen ein.

Entwicklung und Erziehung

Weiterhin wurden die frühkindliche Entwicklung, das Erreichen von Meilensteinen sowie die Schul- und Weiterbildung bei dem Interview berücksichtigt. Außerdem wurde nach

Verhaltensauffälligkeiten, Sprachproblemen, Konzentrationsschwäche und weiteren Beeinträchtigungen gefragt.

Anfallsanamnese

Im Fokus der Befragung stand die Erhebung sehr sensitiver Epilepsie-typischer Merkmale.

Es wurden Hinweise auf dialeptische Anfälle eruiert, wie z.B. Aussetzer im Gespräch, Starren oder Filmriss. Bei vorliegenden Auffälligkeiten wurde erfasst, ob diese Merkmale episodisch oder kontinuierlich auftraten. Weitere Auffälligkeiten wie Affektkrämpfe im Kindesalter, „Drop Attacks“ oder auffällige Stürze sowie Zuckungen und Fieberkrämpfe wurden erfasst.

Anfallsphänomene

Um das Auftreten von Auren zu detektieren, wurde nach Wahrnehmungsveränderungen gefragt. Symptome wie Bewusstseinsverluste, Schwindel und Gleichgewichtsstörungen wurden eruiert. Ebenso wurden Gefühlsänderungen und sensorische Empfindungen unklarer Ursache erfragt. Halluzinationen sowie Illusionen wurden durch Fragen nach visuellen, olfaktorischen und akustischen Auffälligkeiten abgeklärt.

Muskeltonus und Körperhaltung

Es wurden Fragen zu Motorik- und Sensibilitätsauffälligkeiten gestellt. Unwillkürliche Bewegungen der Augen, der Arme, der Beine oder des Kopfes oder ein erhöhter Muskeltonus dieser wurden erfragt. Ebenso wurde das Auftreten von „Stichen“ oder „Stromschlägen“ an Kopf oder Extremitäten registriert.

Des Weiteren wurde die Beeinflussung des Allgemeinbefindens beim Lesen oder Rechnen, beim Betrachten verschiedener Muster und dem Augenschluss im Allgemeinen erfragt.

Motorik

Hinweisen auf automotorische Anfälle wurde auf den Grund gegangen. Daher wurden Automatismen wie das Zusammenpressen oder Befeuchten der Lippen, Schmatzen oder Schlucken, unverbundliches Lachen oder Sprechen sowie Nesteln oder die unwillkürliche Ausführung komplexer Beinbewegungen eruiert.

Im Besonderen wurde nach Zungenbissen, Einnässen und Muskelkrämpfen sowie Atemaussetzern als spezifische Hinweise auf ein epileptisches Anfallsereignis gefragt.

Anfallseinsetzen und -frequenz

Von Interesse war es, ob die Episoden mit einer Änderung des Allgemeinbefindens einhergingen und ob diese Veränderung des Befindens oder die Bewegung kontrollierbar waren. Dies erfolgte, um zu differenzieren, ob es sich um eine Symptomatik handelt, die für eine Epilepsie spricht oder Differentialdiagnosen wahrscheinlicher sind. Bei Gefühlsänderungen wurde angestrebt, die Lokalisation sowie Art und Weise der Ausbreitung herauszuarbeiten.

Postiktal

Bejahte der Proband die Fragen zu Veränderungen der Gefühlszustände, so wurde nach postiktalen Symptomen wie Verwirrheitszuständen oder Kopfschmerzen gefragt, ebenso nach Beeinflussung der Sprache, des Sehens, des Gefühls oder der Muskelkraft nach einem solchen Gefühlszustand.

Auslöser

Ein besonderes Augenmerk wurde bei der Befragung auf den Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer des Anfalls in Zusammenhang mit bestimmten Faktoren wie Stress oder Schlafmangel gelegt. Die Reihenfolge der auftretenden Symptome sowie die jeweilige Dauer waren ebenfalls von Bedeutung zur Stellung des Verdachts eines epileptischen Ereignisses.

Diagnostik

Weitere Fragen zielten auf Therapiemaßnahmen sowie bereits erfolgte Untersuchungen ab.

Medizinische Anamnese

Außerdem wurde eine medizinische Anamnese erhoben, welche sowohl Fragen nach Infektionen, vorausgegangenen Traumata des Gehirns, bestehender Migränesymptomatik als auch weitere Erkrankungen einschloss.

Medikation

Abschließend wurde die Medikamentenanamnese aufgenommen.

Stammbaum

Nach Erstellung des Familienstammbaums wurden Fragen bezüglich Konsanguinität, Erkrankungen und Auffälligkeiten in der Familie gestellt. Im Speziellen wurde nach Fieberkrämpfen, Fehlgeburten, Autismus-Spektrum-Störungen, Verhaltensstörungen sowie Lernschwierigkeiten gefragt. Beschwerden über Ohnmachtsanfälle, Migräne und Atembeschwerden wurden abgefragt. Psychiatrische Störungen wie Angststörungen oder Depressionen wurden eruiert. Auffälligkeiten wie „Black Outs“, Zittern und „Déjà-vú“ Erlebnisse sind erfasst worden.

Explizit wurde nach ärztlich diagnostizierten Epilepsien oder dermatologischen Erkrankungen gefragt. Der Studienteilnehmer hatte die Möglichkeit, alle ihm bekannten Diagnosen anzugeben sowie die Vermutung einer Erkrankung bei nicht erfolgter ärztlicher Diagnosestellung auszusprechen.

Das Interview mit betroffenen Patienten dauerte zwischen 60 und 120 Minuten, die Befragung von nicht betroffenen Angehörigen etwa 30 Minuten.

2.6 Statistik

Grundsätzlich steht bei Planung einer statistischen Analyse die Auswahl einer adäquaten Methodik im Vordergrund. Sie soll eine den Daten angemessene und mit anderen Ergebnissen vergleichbare Beurteilung und Einordnung der Untersuchungsergebnisse ermöglichen. Zugrunde gelegt wurde in dieser Studie die diskrete Wahrscheinlichkeitsverteilung einer Binomialverteilung. Hierfür wurde als Approximation der Verteilung das Wilson Intervall gewählt, da dies sich für die Berechnung von kleinen Grundgesamtheiten von Vorteil erwiesen hat und im Vergleich zu einer Normalverteilung genauere Werte erreicht werden [DasGupta et al. 2001].

Bei einem geringen Stichprobenumfang ist dennoch eine Abweichung des wahren Wertes möglich. Ein Konfidenzintervall, wie das Wilson Intervall, deckt einen größeren Bereich ab und ermöglicht so eine verringerte Wahrscheinlichkeit der Fehlentscheidung bei der Datenanalyse und dem Vergleich mit anderen Publikationen. Folglich kann eine höhere Aussagekraft durch das Konfidenzintervall gewährleistet werden [Fahrmeir et al. 2016]. Die Grundgesamtheit der Studie stellten die Patienten mit diagnostiziertem Morbus Darier dar. Mittels Fragebogen erfolgte die Beurteilung, ob bei diesen Patienten eine Epilepsie bestand oder nicht. Als mögliche Ergebnisse galt folglich das Vorliegen oder

das Nichtvorliegen einer Epilepsie [Fahrmeir et al. 2016]. Es wurde angenommen, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Epilepsie bei allen Patienten mit einer für Morbus Darier verantwortlichen Mutation gleich ist. Folglich sind alle Voraussetzungen für die Verwendung einer Binomialverteilung erfüllt. Als Risiko des Vorliegens einer Epilepsie in der Normalbevölkerung wurde in unserer Studie die kumulative Inzidenz, also die Summation der altersspezifischen Inzidenzen, welche bis zum 50. Lebensjahr bei 1,7% liegt als Vergleichsparameter gewählt [Hesdorffer et al. 2011]. Die erstgradigen Angehörigen weisen zwar eine 50% genetische Übereinstimmung mit den jeweiligen Indexpatienten auf. Insgesamt ist jedoch davon auszugehen, dass der Beitrag der restlichen Gene gegenüber der *ATP2A2*-Mutation deutlich im Hintergrund steht, so dass auch bei der Analyse unter Einschluss der erstgradigen Angehörigen von einer statistischen Unabhängigkeit ausgegangen wurde.

Die statistische Analyse und Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware R (Version 3.2.3; 2015-12-10, package Hmisc: Hmisc_4.1-1).

Zur Berechnung wurde folgender R- Code verwendet:

$$\text{binconf}(0,21,\alpha=0.05,\text{method}=\text{"wilson"})$$

2.6.1 Metaanalyse

Mit dem Ziel die Repräsentativität der Fragestellung zu steigern wurde eine Metaanalyse angelegt. Durch Kombination unserer Studie mit den vorherigen Studien, die ein gemeinsames Vorkommen von Morbus Darier und Epilepsie beschreiben, konnte trotz geringer Inzidenz von Morbus Darier eine große Grundgesamtheit erreicht werden, die die Untersuchung eines Zusammenhangs umfassend erlaubt. Bedingung für die Berücksichtigung der Studien war ein Rekrutierungsverfahren, welches Morbus Darier Patienten unabhängig vom Vorliegen einer Epilepsie oder anderer neuropsychiatrischer Erkrankungen einschließt. Die Studie von Jacobsen musste ausgeschlossen werden, da hier spezifisch Patienten mit neuropsychiatrischen Phänotypen rekrutiert wurden [Jacobsen et al. 1999]. Sakuntabhai untersuchte in seiner Studie Morbus Darier-Patienten genetisch, die zuvor bereits in der Studie von Burge beschrieben wurden, sodass die Ergebnisse der Studie von Sakuntabhai ebenso nicht in unserer Berechnung berücksichtigt wurden [Sakuntabhai et al. 1999a].

Die Studien von Munro (n=75; x=1) [Munro 1992] und Gordon Smith (n=100; x=3) [Gordon-Smith et al. 2010], sowie die Studien von Burge (n=163; x=7) [Burge und Wilkinson 1992], Ringpfeil (n=50; x=1) [Ringpfeil et al. 2001] und Goh (n=24; x=1) [Goh et al. 2005] konnten neben unserer Untersuchung (n=21; x=0) eingeschlossen werden. In der nachfolgenden Tabelle 1 findet sich eine Übersicht der Vergleichsliteratur.

Studie	Rekrutierung	Anzahl der Patienten mit Morbus Darier		Besonderheiten
		Insgesamt	Davon Epilepsie	
Darier- White disease: A review of the clinical features in 163 patients, Burge et al, 1992	Rekrutierung betroffener Morbus Darier Patienten	163	7	Keine Informationen bzgl. Art der Epilepsie
The phenotype of Darier's disease: penetrance and expressivity in adults and children, Munro et al, 1992	Datenbank vier dermatologischer Zentren	75	1	Patientin mit Epilepsie hat eine schwere mentale Retardierung und eine seit Geburt bestehende Epilepsie ohne bekannte Ursache
ATP2A2 mutations in Darier's disease and their relationship to neuropsychiatric phenotypes Jacobsen et al, 1999	Rekrutierung von 10 Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen sowie dermatologisch diagnostiziertem Morbus Darier und 9 Patienten ausschließlich mit Morbus Darier	19	3	-Epilepsie vom 1-7. Lebensjahr -Epilepsie mit komplex fokalen Anfällen -Epilepsie mit tonisch klonischen Anfällen

Tabelle 1: Übersicht der Vergleichsliteratur, Teil 1

Darier disease – novel mutations in ATP2A2 and genotype-phenotype correlation Ringpfeil et al, 2001	Rekrutierung von 24 von Morbus Darier betroffenen Familien	50	1	Patient mit Epilepsie leidet zusätzlich an einer Schizophrenie
Darier's disease in Singapore Goh et al, 2005	Rekrutierung der medizinischen Daten von 24 nicht verwandten Morbus Darier Patienten über das National Skin Centre in Singapur	24	1	Keine Information bzgl. der Art der Epilepsie
Spectrum of novel ATP2A2 mutations in patients with Darier's disease, Sakuntabhai et al, 1999	Rekrutierung von 21 Familien (mit 75 Individuen) sowie sechs sporadischen Morbus Darier Fällen	81	3	Keine Information bzgl. der Art der Epilepsie
The neuropsychiatric phenotype in Darier disease Gordon Smith et al, 2010	Rekrutierung der Patienten über dermatologische Kliniken sowie über die „U.K. Darier Support Group“	100	3	-“primary generalized seizure disorder“ -“idiopathic epilepsy“ -“petit mal epilepsy“

Tabelle 1: Übersicht der Vergleichsliteratur, Teil 2

3 ERGEBNISSE

3.1 Übersicht über die rekrutierten Probanden und Angehörigen

Familie	Ge- schlecht Index- patient	Anzahl Familienmitglieder				
		Anzahl der gesamten Anzahl rekrutierter Angehöriger familiär auftretenden Fälle von				
		Alle Verwandt schafts- grade	davon erst- gradig verwandt	davon zweit- gradig verwandt	M. Darier	Verdacht auf M. Darier
1	M	3	1	2	1	1
2	M	2	2	0	1	1
3	W	1	1	0	1	2
4	M	0	0	0	1	0
5	W	0	0	0	1	0
6	W	1	1	0	1	2
7	M	0	0	0	1	0
8	M	0	0	0	1	0
9	M	0	0	0	1	3
10	M	0	0	0	1	0
11	M	4	4	0	1	0
12	M	1	1	0	1	0
Gesamt		12	10	2	12	9

Tabelle 2: Übersicht über die rekrutierten Probanden und deren Familien

Zwölf Patienten stimmten der Teilnahme an der Studie zu (Tabelle 1). Bei sechs Patienten war eine Befragung weiterer Angehöriger möglich. Bei weiteren sechs Patienten konnten nur anamnestische Angaben durch die Indexpatienten über die Familie getroffen werden. Insgesamt wurden neun Familien rekrutiert durch die Klinik für Dermatologie und Allergologie und die Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Marburg. Drei weitere Familien wurden durch die Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum Frankfurt rekrutiert.

3.2 Beschreibung der Familien

Anhand der telefonischen Interviews konnten Stammbäume der Familien erstellt werden (Abbildungen 5-16). Die graphische Darstellung erfolgte unter Verwendung der in der Legende dargestellten Symbole (Abbildung 4, Teil 1 und 2).
















Bedeutung	Weiblich	Männlich	Geschlecht unbekannt
			
Indexpatient			
Befragter Proband			
M. Darier			
Verdacht auf M. Darier			
Epilepsie			
Psychiatrische Symptome			

Abb.4: Legende, Teil 1











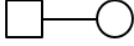
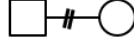
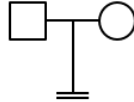
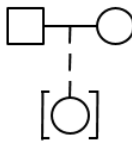
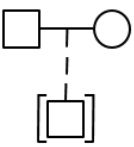
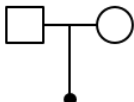
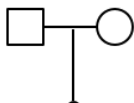

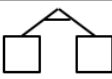
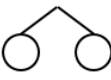
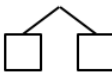
Bedeutung	Weiblich	Männlich	Geschlecht unbekannt
Fieberkrampf			
Verdacht auf Fieberkrampf			
Keine näheren Informationen			
Verstorben			
Verheiratet			
Getrennt			
Kinderlos			
Adoptiert			
Fehlgeburt			
Abtreibung			
Zwillinge, eineiig			
Zwillinge, zweieiig			

Abb.4: Legende, Teil 2

3.2.1 Patient 1

Der ersten Familie gehörten 24 Mitglieder in vier Generationen an (Abbildung 5). Es lag ein diagnostizierter Fall von Morbus Darier vor, ein weiterer wurde fremdanamnestisch vermutet. Es gab keine Anhalte für das Vorliegen einer Epilepsie.

Probandenanamnese

Der Proband (III-3) erkrankte in der Adoleszenz an Morbus Darier und war an der gesamten Körperoberfläche stark betroffen. Aufgrund der typischen Hautveränderungen wurde ein Morbus Darier klinisch diagnostiziert.

Die Erkrankung sei im Alltag sehr einschränkend. Der Patient äußerte darüber hinaus eine niedergeschlagene Stimmung, eine Depression liege laut eigener Einschätzung jedoch nicht vor.

Nach einem Sturz entband die Mutter des Patienten im siebten Schwangerschaftsmonat. Das Geburtsgewicht betrug 1520g. Der Patient verblieb als Frühgeborenes etwa zwei Monate im Krankenhaus. Weitere Informationen zu den genauen Umständen waren nicht bekannt. Die weitere Entwicklung verlief unauffällig.

Im Hinblick auf die neurologische Anamnese zeigte der Patient keine Auffälligkeiten. Anamnestisch ergaben sich keine Hinweise auf epileptische Anfälle.

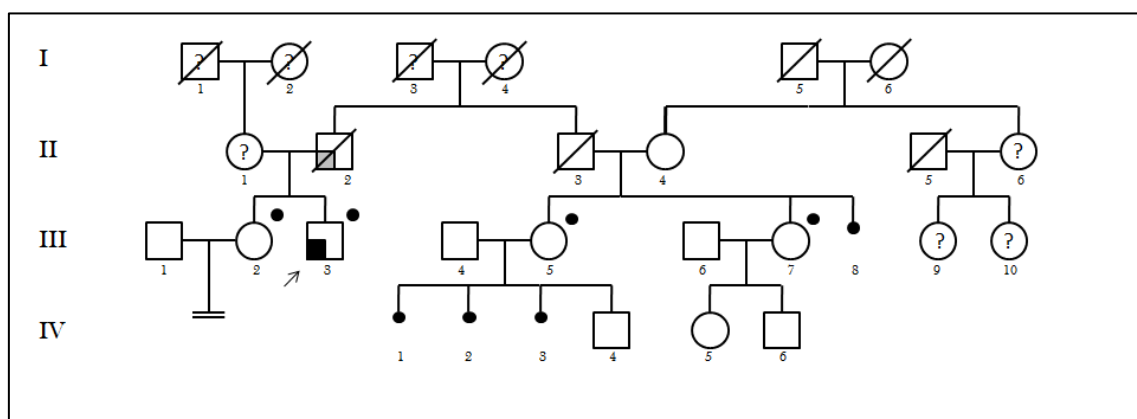


Abb. 5: Stammbaum der Familie 1

Legende siehe Abb. 4

Familienanamnese:

Der Patient berichtete, dass sein Vater (II-2) unter gleichartigen Hautveränderungen gelitten habe, und nahm folglich an, dass dieser auch an Morbus Darier erkrankt gewesen sei. Eine medizinische Abklärung sei jedoch nicht erfolgt. Der Vater verstarb im Alter von 28 Jahren an Leukämie.

Zu der Mutter des Indexpatienten (II-1) bestünde kein Kontakt. Zu weiteren Familienmitgliedern väterlicherseits (II-6; III-9, III-10) stehe der Patient ebenfalls nicht in Kontakt. Es könne daher in beiden Fällen keine Aussage bezüglich Hautveränderungen oder einer Epilepsie gemacht werden.

Die beiden Cousins des Patienten (III-5), (III-7) waren bereit, an der Studie teilzunehmen und wurden interviewt. Anhand der Interviews konnte kein Rückschluss auf das familiäre Vorliegen einer Epilepsie gezogen werden.

Interview: Schwester (III-2)

Die Schwester des Patienten gab an bei Stress gelegentlich ein beidseitiges Flimmern vor den Augen, begleitet von Kopfschmerzen, am ehesten im Sinne einer Migräne, zu haben. Dieses sei nicht begleitet von weiteren Ausfällen oder Auffälligkeiten. Darüber hinaus bestünden keine Auffälligkeiten.

Interview: Cousine (III-5)

Bei der Cousine (III-5) liege eine Depression vor. Sie habe außerdem drei Fehlgeburten erlitten (IV-1, IV-2, IV-3). Ihre Mutter (II-4) habe ebenso eine Fehlgeburt gehabt. Fremdanamnestisch liege bei der Schwester des Patienten (III-2) sowohl ein Alkoholabusus als auch eine Depression vor. Ihr Hautbild sei unauffällig.

Interview: Cousine (III-7)

Die andere Cousine (III-7) habe keine relevanten Vorerkrankungen. Es gab auf Basis des Fragebogens keinen Hinweis auf eine neurologische oder dermatologische Erkrankung.

3.2.2 Patient 2

In der zweiten Familie konnten 40 Familienmitglieder in fünf Generationen beschrieben werden (Abbildung 6). Ein diagnostizierter Fall von Morbus Darier lag vor. Bei einem

verstorbenen Familienmitglied wurde fremdanamnestisch ebenfalls das klinische Hautbild beschrieben. Eine Epilepsie sei nicht bekannt gewesen.

Probandenanamnese

Bei dem Indexprobanden wurde im Alter von 50 Jahren ein Morbus Darier diagnostiziert. Die Erkrankung sei mittelstark ausgeprägt gewesen. Er habe an der Haut von Unterarmen und Unterschenkeln Maculae und juckende Papeln. Bei Stressfaktoren wie Schweiß oder Hitze komme es zu einer Zunahme der Symptomatik, welche ihn im Alltag und Beruf einschränke.

Der Patient habe vor zehn Jahren starke Kopfschmerzen gehabt, welche unilateral für ein bis zwei Tage, am ehesten im Sinne eines migräneartigen Kopfschmerzes, auftraten. Diese seien einhergegangen mit Nausea und Photophobie und hätten sich durch Medikamente und Schlaf gut therapieren lassen. Es seien keine neurologischen Ausfälle aufgetreten. Aktuell träten solche Kopfschmerzepisoden nicht auf.

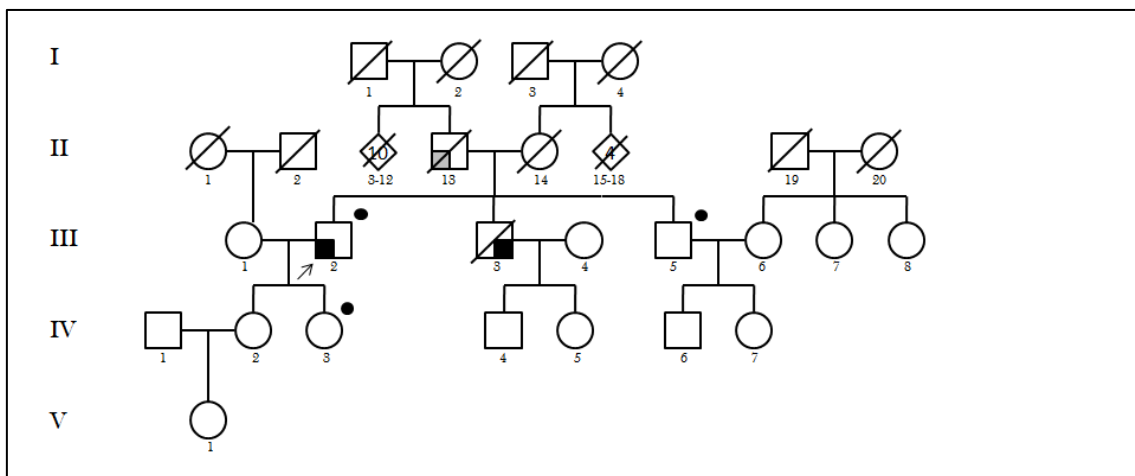


Abb. 6: Stammbaum der Familie 2

Legende siehe Abb. 4

Familienanamnese:

Die Tochter des Indexpatienten (IV-3) sowie sein Bruder (III-5) waren bereit, an der Studie teilzunehmen und wurden telefonisch kontaktiert.

Anamnestisch gab es keine Anzeichen, welche auf eine Epilepsie hinweisend waren.

Interview: Tochter (IV-3)

Die Tochter des Patienten gab an, dass ihr Vater einen Haltetremor beidseits zeige.

Interview: Bruder (III-5)

Der Proband sagte aus, im Alter von vier bis fünf Jahren mehrfach ohnmächtig geworden zu sein. Zu den genauen Umständen konnte er keine weiteren Angaben machen. Trotz medizinischer Abklärung konnten damals keine Ursache und insbesondere keine Epilepsie nachgewiesen werden.

3.2.3 Patient 3

Die folgende Familie bestand aus 60 Familienmitgliedern in fünf Generationen (Abbildung 7). Es sei ein diagnostizierter Morbus Darier-Fall bekannt. Zwei Angehörige zeigten auffällige Hautbefunde, welche jedoch nicht fachärztlich diagnostiziert wurden. Bei einem Kind wurden Fieberkrämpfe beschrieben. Es sei kein Vorkommen einer Epilepsie bekannt.

Probandenanamnese

Die Patientin war bei Erstmanifestation der Hauterkrankung 15 Jahre alt. Die Diagnosestellung erfolgte durch eine Biopsie. Sie sei mittelstark betroffen und habe im Hals, Nacken, in den Leisten sowie im Analbereich, an den Brüsten und den Achselhöhlen erythematöse Haut sowie nässende Pusteln. Die Fingernägel seien brüchig. Die Beschwerden träten drei bis vier Mal jährlich für zwei bis drei Wochen auf. Die Symptomatik verschlechtere sich beim Jahreswechsel, unter Stress und Sonnenexposition.

Im Jugendalter habe sie, begründet durch die Erkrankung, ein Schamgefühl und einen erheblichen Leidensdruck empfunden, sodass sie lebensverneinende Gedanken gehabt habe. In der ersten Phase der dritten Lebensdekade war sie aufgrund dessen in psychologischer Behandlung. Suizidalität habe nie bestanden.

Depressive Verstimmungen bestünden aufgrund der Erkrankung zum Zeitpunkt der Befragung weiterhin.

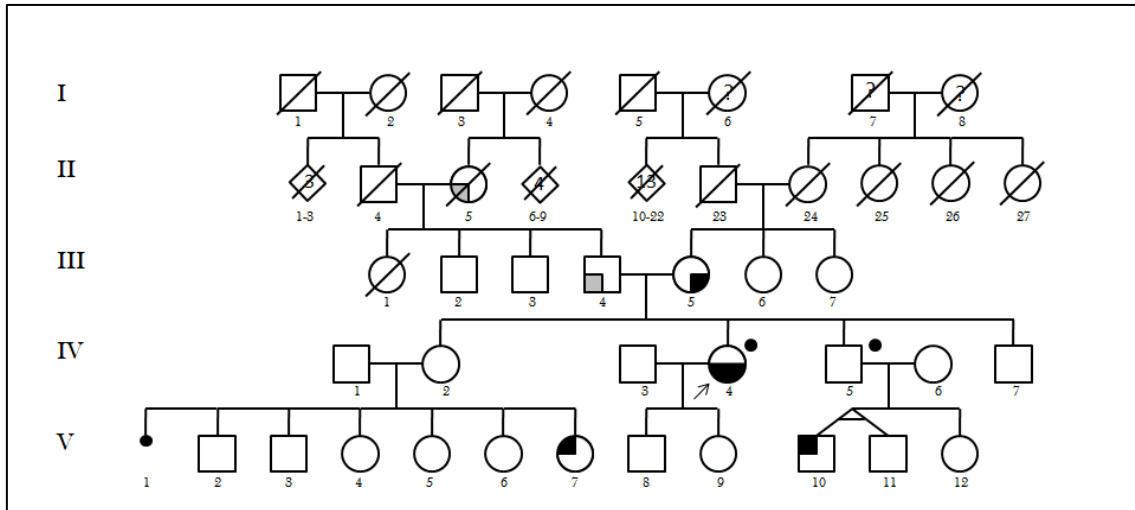


Abb. 7: Stammbaum der Familie 3

Legende siehe Abb. 4

Familienanamnese:

Die Eltern (III-4, III-5) sowie die Tanten mütterlicherseits (III-6, III-7) und die Onkel väterlicherseits (III-2, III-3) lehnten eine Befragung ab. Ebenso verneinte der jüngere Bruder der Patientin (IV-7) eine Teilnahme. Die Schwester der Indexpatientin (IV-2) lehnte die Studienteilnahme wegen akuter Krankheit zum Zeitpunkt der Befragung ebenfalls ab. Es erfolgte ein Telefongespräch mit einem zweiten Bruder der Indexpatientin (IV-5).

Der Vater (III-4) sowie die Großmutter (II-5) der Indexpatientin hatten laut Angaben der Patientin ein auffälliges Hautbild, das dem ihren ähnlich sei. Eine Diagnostik sei jedoch nicht erfolgt. Ihre Schwester (IV-2) habe als Teenager Migräneanfälle gehabt. Außerdem habe sie eine Fehlgeburt erlitten (V-1). Genaue Hintergründe diesbezüglich seien nicht bekannt. Bei einer Nichte (V-7) sei es im Kindesalter zu einem Fieberkrampf gekommen.

Interview: Bruder (IV-5)

Der Bruder der Indexpatientin (IV-5) habe bis ins Jugendalter persistierende Ekzeme gehabt, die sich aber in der Symptomatik von der Schwester klar unterschieden. Der Sohn

des Bruders (V-10) habe im Alter von drei Jahren einen unkomplizierten Fieberkrampf erlitten. Die Mutter (III-5) habe eine diagnostizierte Depression.

3.2.4 Patient 4

Der Familie waren 20 Mitglieder in fünf Generationen angehörig (Abbildung 8). Es lag ein Fall von Morbus Darier vor. Weiter waren keine dermatologischen Erkrankungen oder eine Epilepsie bekannt.

Probandenanamnese:

Bei dem Indexpatienten wurde im Alter von 45 Jahren ein Morbus Darier diagnostiziert. Betroffen sei vor allem der Rücken mit Pusteln und Papeln. Die Haut reagiere besonders empfindlich auf Wärmeeinfluss. Zu Beginn der Erkrankung habe der Patient unter depressiven Episoden gelitten und habe lebensverneinende Gedanken gehabt. Diese seien zum Zeitpunkt der Befragung nicht mehr vorhanden.

Der Patient habe früher gelegentlich unter Migräne gelitten. Diese sei von Photophobie begleitet gewesen und habe eine Schmerzintensität von 10/10 auf einer numerischen Ratingskala für Schmerzen gehabt. Mithilfe einer bedarfsadaptierten Schmerzmedikation ließen sich die Beschwerden jedoch einstellen.

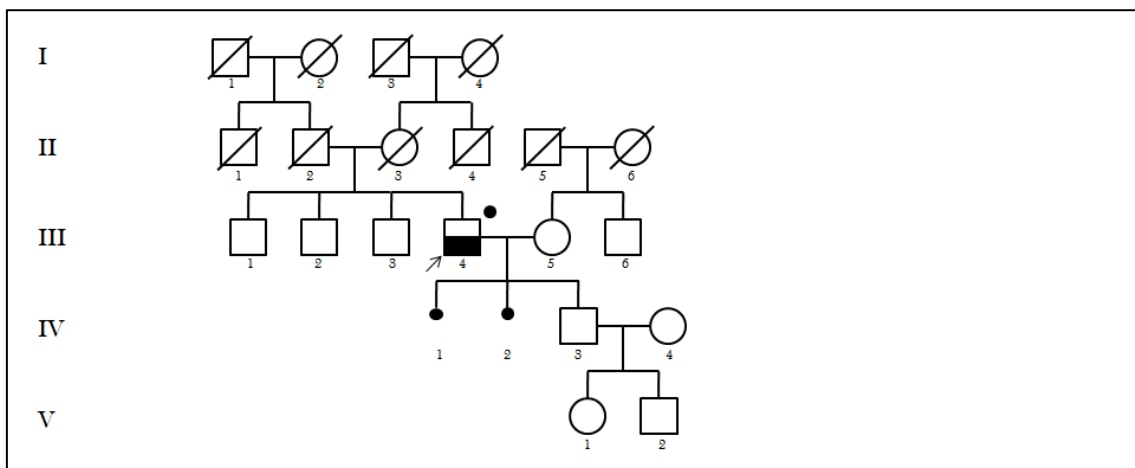


Abb. 8: Stammbaum der Familie 4

Legende siehe Abb. 4

Familienanamnese:

Die Ehefrau des Indexpatienten (III-5) habe zwei Fehlgeburten (IV-1, IV-2) gehabt.

Die Brüder des Indexpatienten (III 1-3) sowie der Sohn (IV-3) lehnten die Teilnahme an der Studie ab, sodass kein weiteres Telefongespräch mit Angehörigen möglich war.

3.2.5 Patient 5

Die fünfte Familie bestand aus 42 Mitgliedern in vier Generationen (Abbildung 9). Bis auf den Fall des Morbus Darier bei der Indexpatientin lagen keine weiteren Hauterkrankungen vor. Eine Epilepsie war nicht bekannt.

Probandenanamnese:

Die Indexpatientin erkrankte mit etwa 17 Jahren an Morbus Darier. Die Hauteffloreszenz zeige sich am rechten Bein durch rote Maculae, teils Pusteln, welche proximal der Ferse beginnen und bis in die Regio pubis hochziehen würden. Die Symptomatik träte schubweise auf, besonders begünstigt werde sie durch Sonnenexposition. Die Patientin fühle sich dadurch nur im ästhetischen Hinblick eingeschränkt. Darüber hinaus habe sie keine Beschwerden. In der Jugendzeit sei sie aufgrund der psychischen Belastung temporär in psychologischer Betreuung gewesen.

Die Patientin berichtete über Migränebeschwerden in der Vergangenheit, die mit dem Klimakterium endeten.

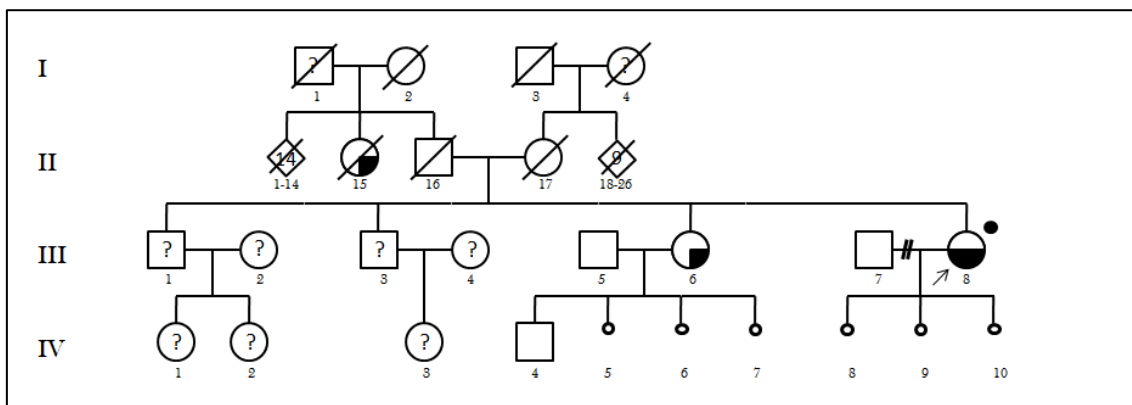


Abb. 9: Stammbaum der Familie 5

Legende siehe Abb. 4

Familienanamnese:

Die Schwester der Indexpatientin (III-6) wurde über die Studie informiert und aufgeklärt, lehnte die Teilnahme jedoch ab. Zu den Brüdern (III-1, III-3) habe die Patientin keinen Kontakt mehr, sodass diese nicht rekrutiert werden konnten.

Die Indexpatientin habe sich im familiären Umkreis intensiv erkundigt. Es seien keine dermatologischen Erkrankungen bekannt.

Bei der Schwester (III-6) bestehe eine Depression. Außerdem habe sie eine extrauterine Gravidität gehabt und drei Abtreibungen durchführen lassen. Ihre Tante väterlicherseits (II-15) habe bis zum Klimakterium an Migräne gelitten und habe zudem psychologische Auffälligkeiten aufgewiesen, welche nicht weiter beschrieben wurden.

Der Bruder der Probandin (III-1) habe ebenfalls früher an Migräne gelitten. Zurzeit bestünde kein Kontakt, sodass über den jetzigen Zustand keine Aussagen getroffen werden konnten. Die Patientin selbst habe ebenso drei Abtreibungen durchführen lassen. Es seien keine weiteren neurologischen oder dermatologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

3.2.6 Patient 6

Der sechsten Familie gehörten 30 Mitglieder in fünf Generationen an (Abbildung 10). In der Familie bestand ein Fall von einem diagnostizierten Morbus Darier, bei zwei weiteren Familienmitgliedern lag laut Probandin der Verdacht vor, eine Diagnose wurde jedoch nicht medizinisch gestellt. Fälle atopischer Dermatitis seien familiär bekannt. Ebenso wurde von Fieberkrämpfen, Migräneanfällen sowie depressiven Episoden durch die Indexpatientin berichtet.

Die familiäre Epilepsieanamnese war negativ.

Probandenanamnese:

Bei der Indexpatientin erfolgte die klinische Diagnosestellung des Morbus Darier im Alter von 26 Jahren. Die Patientin sei nur leicht betroffen. Sie habe rote Maculae sowie Pusteln an Armen und dem Rücken. Die Erkrankung beeinträchtige ihr Allgemeinbefinden nicht.

Die Patientin habe sich zu einem früheren Zeitpunkt wegen depressiver Episoden bereits in psychiatrischer und psychologischer Behandlung befunden.

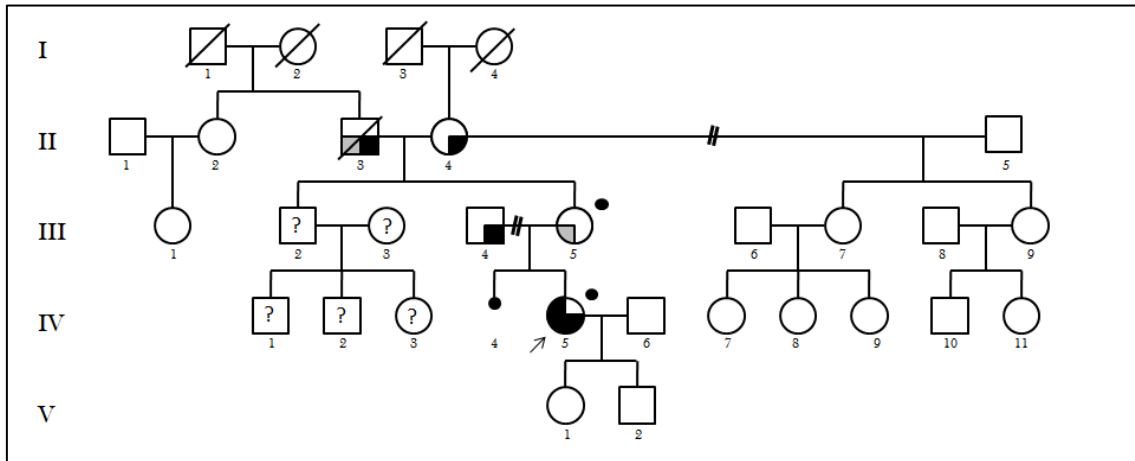


Abb. 10: Stammbaum der Familie 6

Legende siehe Abb. 4

Familienanamnese:

Der Vater der Patientin (III-4) sei schwer alkoholabhängig, sodass ein telefonisches Interview nicht durchführbar war.

Die Halbgeschwister (III-7, III-9) der Mutter der Indexpatientin äußerten kein Interesse an einem Gespräch und zu dem Onkel der Indexpatientin (III-2) habe kein Kontakt bestanden.

Interview: Mutter (III-5)

Die Mutter der Patientin (III-5) zeige eine dem Morbus Darier entsprechende Hautsymptomatik. Diese sei jedoch nicht medizinisch diagnostiziert worden.

Der Großvater (II-3) habe ähnliche Hautauffälligkeiten gehabt. Zudem wurde von gustatorischen und visuellen Halluzinationen des Großvaters im Rahmen eines psychotischen Erlebens berichtet. Bei der Großmutter mütterlicherseits (II-4) waren eine Depression, Migräne und eine Angststörung zu erheben.

Im Gespräch gab sie an, dass ihre Tochter, die Indexpatientin (IV-5), im Alter von 14 Monaten einen Fieberkrampf erlitten habe. Außerdem sei es nach der Geburt ihres Sohnes (V-2) zu einer Wochenbettdepression gekommen.

3.2.7 Patient 7

Der siebten Familie gehörten 18 Mitglieder in vier Generationen an (Abbildung 11). Dermatologisch kam ein Fall von Morbus Darier vor. Anamnestisch ergab sich kein Anhalt für das Vorkommen einer Epilepsie in der Familie.

Probandenanamnese:

Bei dem Patienten sei im Alter von 51 Jahren mithilfe einer Biopsie ein Morbus Darier diagnostiziert worden. Die Erkrankung äußere sich wenig symptomatisch und der Einfluss auf die Lebensqualität sei gering.

Seit etwa neun Jahren empfinde der Patient ein Kribbeln in der rechten Kopfseite, weshalb eine Bildgebung erfolgt sei und ein Multiinfarktsyndrom diagnostiziert worden sei. Der Patient habe seit zwei Jahren regelmäßig depressive Verstimmungen, suizidale Gedanken hätten nicht bestanden.

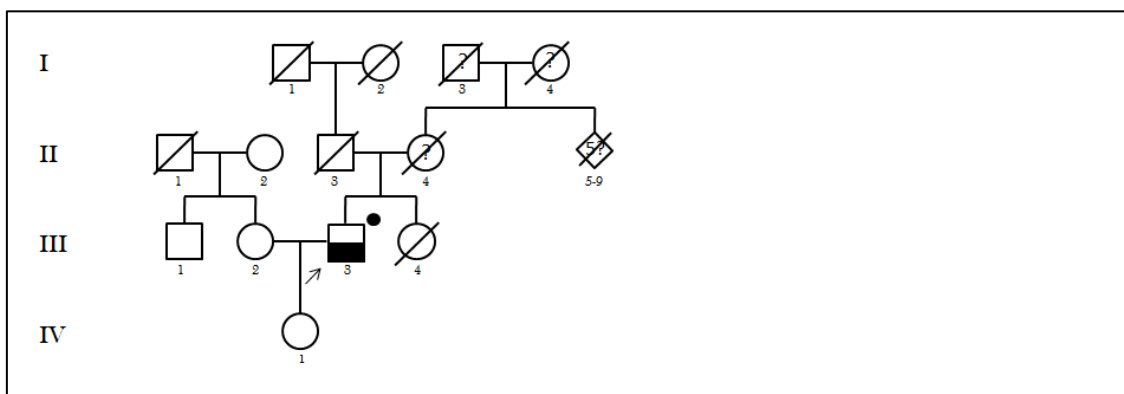


Abb. 11: Stammbaum der Familie 7

Legende siehe Abb. 4

Familienanamnese:

Da kein Kontakt zu der Familie bestehe, konnten keine weiteren Telefongespräche arrangiert werden. Nach Beurteilung des Patienten gebe es keine weiteren neurologischen oder dermatologischen Erkrankungen.

In der gesamten Familie träten vermehrt Stimmungsschwankungen auf, Depressionen seien nach Wissen des Probanden jedoch nicht diagnostiziert worden.

3.2.8 Patient 8

Die Familie des achten Patienten bestand aus elf Mitgliedern in drei Generationen (Abbildung 12). Bis auf die Manifestation des Morbus Darier beim Indexpatienten seien keine weiteren dermatologischen Erkrankungen bekannt. Anamnestisch ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen einer Epilepsie in der Familie.

Probandenanamnese:

Der Patient sei im Alter von 23 Jahren an Morbus Darier erkrankt. Er habe Pusteln auf dem gesamten Rücken verteilt, deren intensiviertes Auftreten mit Sonnenlicht assoziiert sei.

Vor Jahren habe der Patient depressive Episoden gehabt, die aber nicht durch die Hauterkrankung, sondern durch soziale Probleme begründet gewesen seien.

Er sei vier Wochen vor dem errechneten Entbindungstermin entbunden worden. Weitere Umstände seien ihm zur Schwangerschaft und Geburt nicht bekannt.

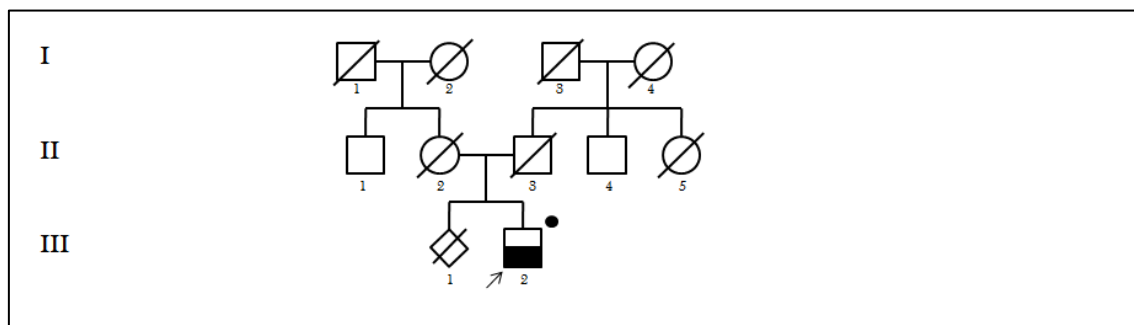


Abb. 12: Stammbaum der Familie 8

Legende siehe Abb. 4

Familienanamnese:

Die Mutter des Indexpatienten (II-2) habe eine Totgeburt (III-1) gehabt und sei 1993 an einem Schlaganfall gestorben. Weitere Erkrankungen seien nicht bekannt. Zu dem Onkel väterlicherseits (II-4) bestehe noch Kontakt, jedoch sei ein Gespräch aufgrund des fortgeschrittenen Alters nicht möglich. Zu dem Onkel mütterlicherseits (II-1) bestehe kein Kontakt.

3.2.9 Patient 9

Der Familie gehörten 34 Mitglieder in sechs Generationen an (Abbildung 13). Neben dem Indexpatienten lag bei drei weiteren Familienmitgliedern die Diagnose eines Morbus Darier vor. Bei dem Patienten kam es acht Tage nach einer operativen Intervention bei Stenose der Arteria carotis zu einer intrazerebralen Blutung. Im Rahmen dieser erlitt der Patient einen akut symptomatischen Anfall. Darüber hinaus gab es keinen weiteren Hinweis für ein familiäres Auftreten einer Epilepsie.

Probandenanamnese:

Der Patient erkrankte im 14. Lebensjahr an Morbus Darier. Die Diagnostik erfolgte mithilfe einer Biopsie. Besonders betroffen seien Kniekehle und Arme sowie der Hals. Die Symptomatik trete in seltenen Schüben auf.

Im Mai 2012 habe der Patient eine Karotisstenose operativ behandeln lassen. Nach acht Tagen kam es zu einer intrazerebralen Blutung rechts temporal. Der Patient zeigte generalisierte tonisch-klonische Entäußerungen und musste schließlich reanimiert werden.

Der Patient selbst erinnerte sich nicht an dieses Ereignis, sodass nur die Fremdanamnese durch die Ehefrau erhoben werden konnte.

An eine Aura konnte er sich ebenfalls nicht erinnern.

Die Ehefrau negierte weitere Auffälligkeiten. Eine ähnliche Episode sei weder zuvor noch danach erneut aufgetreten. Medikamentös sei der Patient mit Levetiracetam 1500mg/Tag eingestellt.

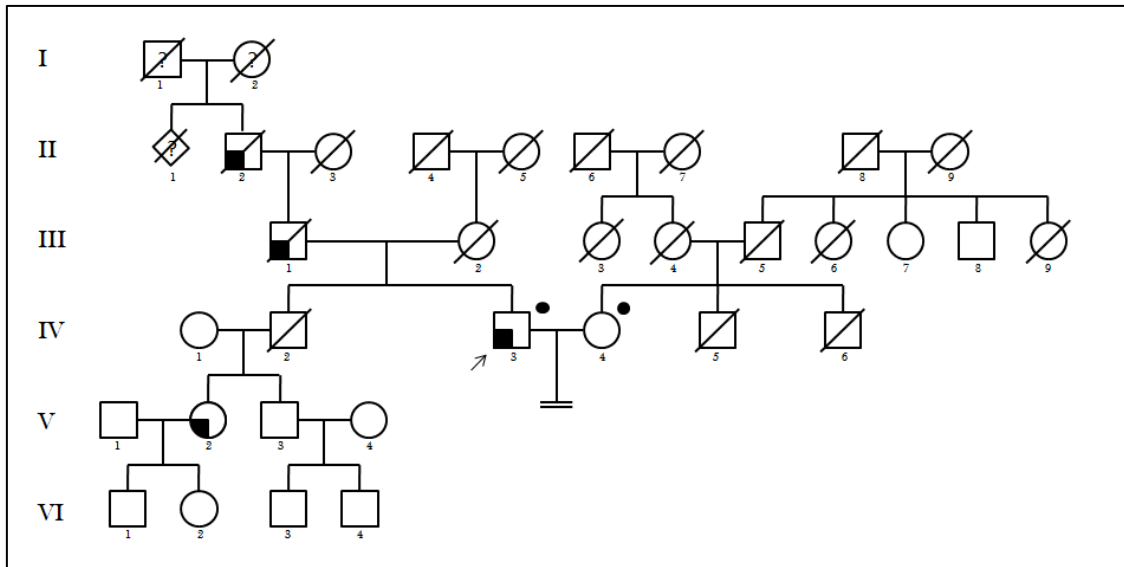


Abb. 13: Stammbaum der Familie 9

Legende siehe Abb. 4

Familienanamnese:

Sowohl bei dem Vater (III-1), dem Großvater (II-2), als auch der Nichte (V-2) des Indexpatienten liege die medizinische Diagnose des Morbus Darier vor.

Eine Kontaktaufnahme mit weiteren Familienmitgliedern wurde von Seiten der Angehörigen abgelehnt.

3.2.10 Patient 10

Der zehnten Familie gehörten 56 Mitglieder in vier Generationen an (Abbildung 14). Neben der Manifestation des Morbus Darier beim Indexpatienten lag keine weitere Hauterkrankung vor. Es gab anamnestisch keinen Anhalt für neurologische Erkrankungen.

Probandenanamnese:

Bei dem Patienten sei mithilfe einer histologischen Untersuchung die Diagnose Morbus Darier im Alter von 17 Jahren in Frankfurt gestellt worden. Das gesamte Integument sei schwer von der Symptomatik betroffen: rote Maculae, Pusteln und Vesiculae, welche sich im Verlauf öffnen würden. Die Haut zeige außerdem Rhagaden an Händen und Füßen. Die Beschwerden seien permanent vorhanden, verschlimmerten sich jedoch schubweise unter Stress und Sonnenlichtexposition. Neben der dermatologischen Symptomatik trete

ein erheblicher Schmerz auf, sodass die Lebensqualität deutlich beeinträchtigt sei. Dies führe zu regelmäßig auftretenden depressiven Verstimmungen. Eine Suizidalität habe nicht bestanden.

In dem Interview gab es keine Anhaltspunkte, die auf eine neurologische Grunderkrankung hinweisen.

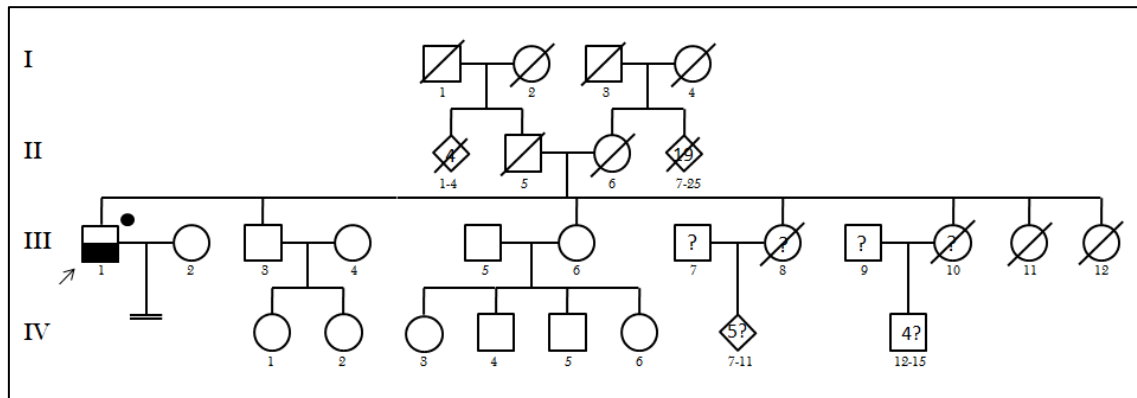


Abb. 14: Stammbaum der Familie 10

Legende siehe Abb. 4

Familienanamnese:

Der Indexpatient habe ein schlechtes Verhältnis zu seiner Familie. Die Kontaktaufnahme und ein weiteres Interview mit Angehörigen waren nicht gewünscht.

Zwei Schwestern (III-11, III-12) des Patienten seien schon im Kindesalter verstorben. Genaue Todesursachen seien nicht bekannt.

Laut Patient kämen keine weiteren dermatologischen oder neurologischen Erkrankungen in der Familie vor.

3.2.11 Patient 11

Der Familie waren 47 Mitglieder in fünf Generationen angehörig (Abbildung 15). Es kamen gehäuft dermatologische Erkrankungen vor. Für das Vorliegen neurologischer Erkrankungen gab es keinen Anhalt.

Probandenanamnese:

Bei dem Indexpatienten wurde die Diagnose des Morbus Darier bioptisch im Alter von 26 Jahren gestellt. Es sei vor allem der Oberkörper betroffen. Es komme zu stark

juckenden und teils nässenden Maculae und Pusteln, die laut Angaben des Patienten starke Schmerzen verursachten. Die Symptomatik trete ein bis zwei Mal jährlich auf. Bei dem Indexpatienten sei ein Lymphom in der Leber festgestellt worden. Außerdem leide er an einem Schlafapnoesyndrom.

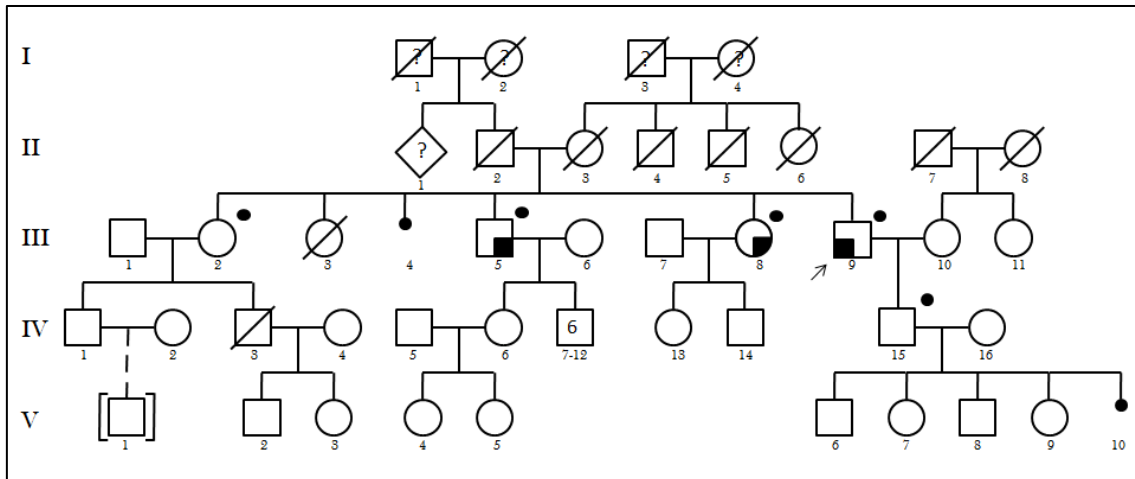


Abb. 15: Stammbaum der Familie 11

Legende siehe Abb. 4

Familienanamnese:

Bei einem Enkelkind des Indexpatienten (V-6) liege eine atopische Dermatitis vor und der bereits verstorbene Onkel des Indexpatienten (II-4) habe eine durch den Patienten nicht näher benennbare Hauterkrankung gehabt, jedoch keinen medizinisch diagnostizierten Morbus Darier. Neurologische Erkrankungen seien nicht bekannt.

Interview Schwester (III-2):

Bei der Schwester des Indexpatienten trat während der Menstruation regelmäßig ein migräneartiger Kopfschmerz auf.

Interview Schwester (III-8):

Beim Schwimmen komme es gelegentlich zu einem kurzen Krampf in Füßen, Händen oder Waden. Diese Symptomatik bestehe seit 37 Jahren. Sie trete wechselseitig isoliert bei einem normalen Allgemeinbefinden und ohne weitere Ausfälle auf. Bewegung helfe, um die Episoden zu unterbrechen. Bei ihr liege darüber hinaus eine rheumatische Arthritis vor sowie eine seit mehreren Jahren bestehende Depression.

Interview Bruder (III-5):

Der Bruder wurde im Alter von sieben Monaten entbunden. Ein Grund dafür sei nicht bekannt. Die weitere Entwicklung sei unauffällig verlaufen. Vor 14 Jahren habe er ein Burn-Out aufgrund einer erhöhten Arbeitsbelastung erlitten. Zu der Zeit habe er außerdem an einer Angststörung und einer depressiven Episode gelitten. Er gibt an, dass seine Mutter (II-3) eine Fehlgeburt (III-4) gehabt habe.

Interview Sohn (IV-15):

Der Sohn berichtete, nach einem Autounfall mit einem HWS-Trauma vor zehn Jahren Migräne-Anfälle gehabt zu haben. Diese seien jedoch nur in diesem Zeitraum aufgetreten. Die Frau des Sohnes (IV-16) habe eine Fehlgeburt (V-10) erlitten.

3.2.12 Patient 12

Die Familie bestand aus 28 Mitgliedern in fünf Generationen (Abbildung 16). Das Gespräch wurde fremdanamnestisch mit dem gesetzlichen Betreuer und Ehemann der Indexpatientin geführt, da die Patientin selber an Demenz im fortgeschrittenen Stadium litt.

Fremdanamnese Probandin:

Bei der Patientin sei im Alter von etwa 75 Jahren durch eine Hautbiopsie ein Morbus Darier diagnostiziert worden. Die Symptomatik sei stark ausgeprägt, besonders der Oberkörper sei betroffen. Die Einschränkung im Alltag sei erheblich durch häufige Hygienemaßnahmen und Wäschewechsel.

Vor etwa zehn Jahren sei die Patientin zusammengebrochen und über 30 Minuten bewusstlos gewesen. Sie verblieb laut Aussage des Ehemanns drei Tage im Krankenhaus. Der Vorfall soll eine „geistige Ursache“ gehabt haben. Näheres sei diesbezüglich nicht bekannt.

Bei der Patientin seien bis auf den Morbus Darier und die Demenz keine weiteren Erkrankungen bekannt. Sie habe drei Fehlgeburten erlitten.

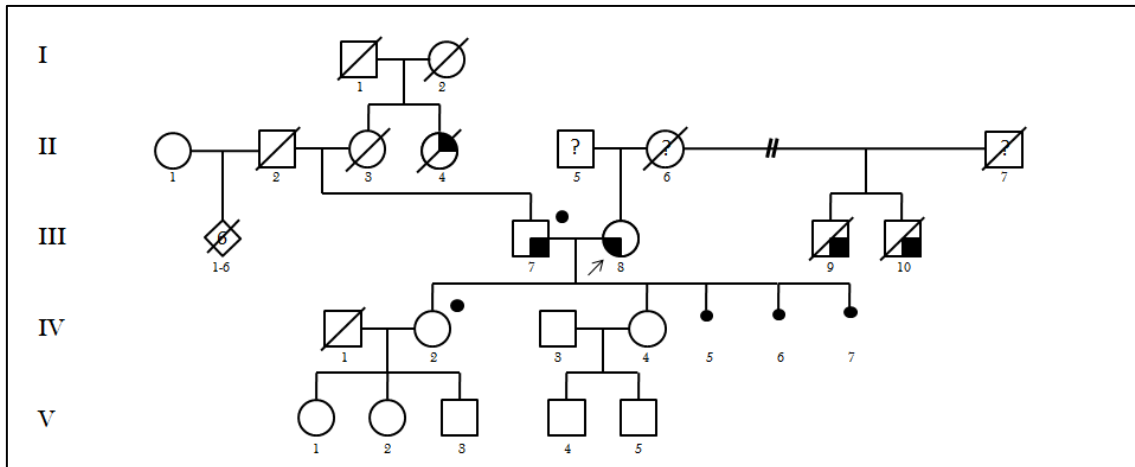


Abb. 16: Stammbaum der Familie 12

Legende siehe Abb. 4

Familienanamnese:

Die Halbbrüder (III-9, III-10) der Indexpatientin seien während einer stationären psychiatrischen Behandlung verstorben. Genaue Umstände seien hierzu nicht bekannt.

Interview Tochter (IV-2):

Die Tochter berichtete, dass die Schwester ihrer Großmutter väterlicherseits (II-4) eine Epilepsie gehabt habe. Sie verfüge über keine weiteren medizinischen Informationen, habe aber selbst einen bilateralen konvulsiven Anfall der Großmutter miterlebt. Darüber hinaus berichtete die Tochter über eine oftmals depressive Stimmung des Vaters (III-7) aufgrund der Pflegesituation der Indexpatientin.

3.3 Auswertung

3.3.1 Auswertung Indexpatienten

Insgesamt stimmten zwölf Morbus Darier Patienten und zwölf erst- und zweitgradig verwandte Angehörige der Betroffenen der Teilnahme an der Studie zu und nahmen an einem telefonischen Interview teil.

Es wurden zwölf Familienstammbäume mit insgesamt 410 Familienmitgliedern erstellt. Dabei konnten - anamnestisch oder fremdanamnestisch - über insgesamt 353 Familienmitglieder Aussagen getroffen werden.

An der Studie nahmen acht männliche Patienten (67%) und vier weibliche Patientinnen (33%) teil. Das Durchschnittsalter des Kollektivs betrug 60,4 Jahre (Abbildung 17).

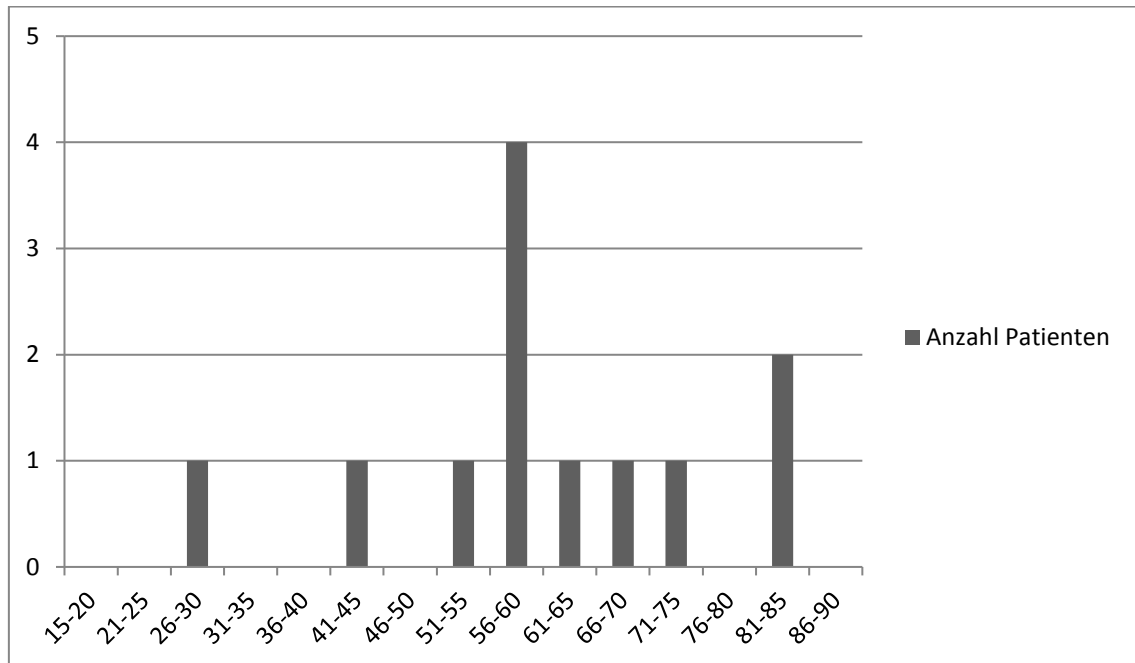


Abb. 17: Altersverteilung der Indexpatienten zum Zeitpunkt bei Befragung

Der überwiegende Teil der Patienten (50%) erhielt die Diagnose im Jugendalter. Der Median bei Einsetzen der Erkrankung war etwa das 29. Lebensjahr, jedoch gab es einen Peak in der Adoleszenz (Abbildung 18).

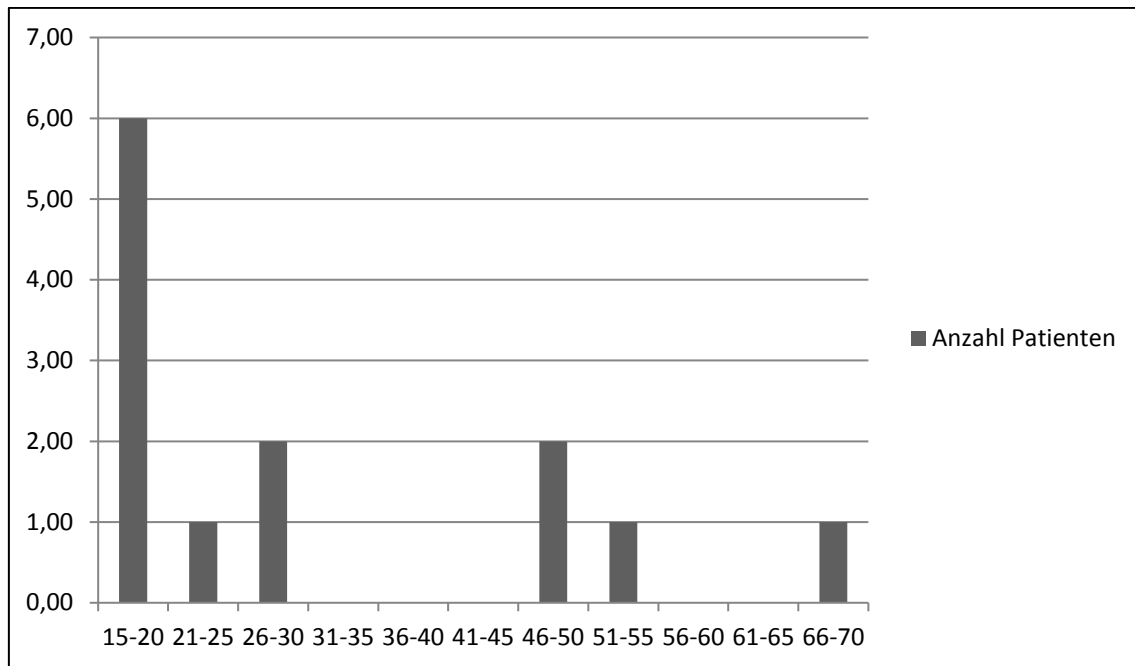


Abb. 18: Alter der Indexpatienten bei Erstmanifestation des Morbus Darier

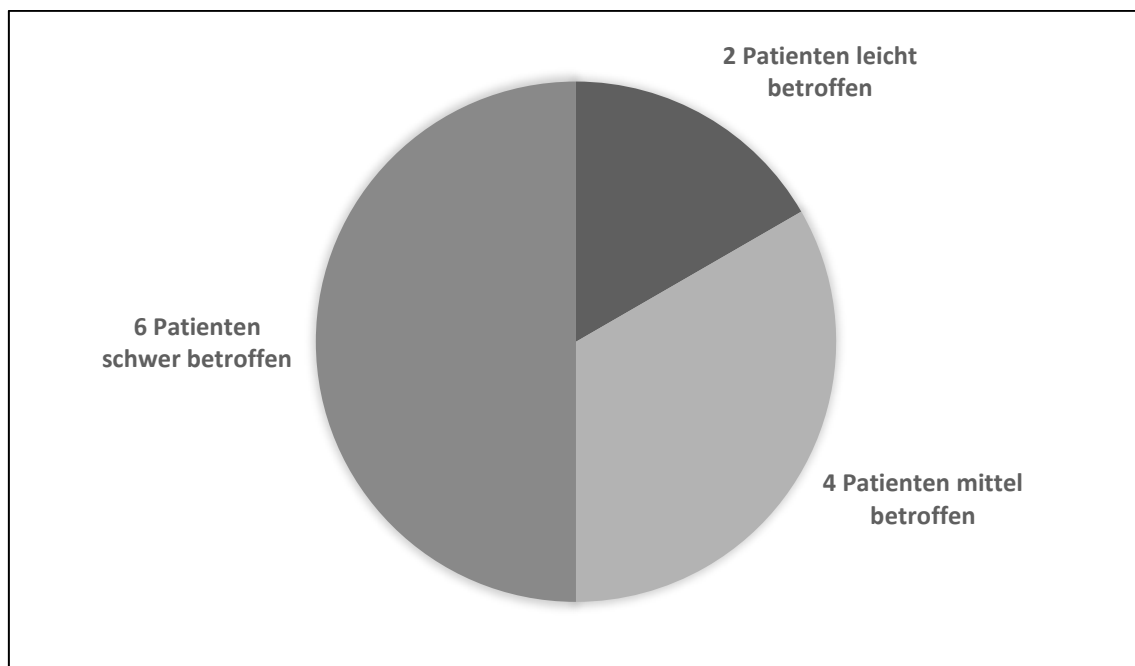


Abb. 19: Häufigkeitsverteilung der Indexpatienten gemäß der Schweregradeinteilung nach Ringpfeil [Ringpfeil et al. 2001]

Tabelle 2 beschreibt die anamnestisch ermittelten Kennzeichen und Eigenschaften der Indexprobanden des Studienkollektivs. Entsprechend der Einteilung von Ringpfeil [Ringpfeil et al. 2001] waren sechs Patienten (50%) schwer, vier Patienten (33%) moderat und zwei Patienten (17%) leicht betroffen (Abbildung 19).

Insgesamt gaben sieben von zwölf Probanden (58%) an, zum Zeitpunkt der Befragung oder in der Vergangenheit an depressiven Episoden gelitten zu haben. Drei Probanden (25%) gaben an, sich schon einmal in psychiatrischer oder psychologischer Behandlung befunden zu haben.

Bei keinem Probanden unseres Patientenkollektivs konnte eine Epilepsie eruiert werden. Ein Indexpatient zeigte einmalig generalisierte tonisch-klonische Entäuerungen im Sinne eines akut symptomatischen Anfalls. Darüber hinaus beschrieb kein Patient Anfallsereignisse oder epilepsietypische Symptome.

Auswertung Indexprobanden (n=12)	
Männlich : Weiblich	8m : 4w
Schweregrad Morbus Darier	6 schwer 4 moderat 2 leicht
Familienstand	8 verheiratet 1 in Partnerschaft 3 alleinstehend
Ausbildungsgrad	1 Hochschulreife 1 Fachhochschulreife 9 Lehre 1 keine spez. Weiterbildung
Depressive Episoden in Vergangenheit	7/12
- Psychiatrische Behandlung	3/12
Auftreten von Kopfschmerzen/ Migräneanfällen	5/12
Epilepsie	0/12

Tabelle 3: Auswertung der Indexprobanden

3.3.2 Auswertung Familien

Insgesamt wurden 12 Verwandte ersten Grades interviewt. Darunter waren acht Frauen (67%) und vier Männer (33%). Das Durchschnittsalter betrug etwa 51 Jahre (Abbildung 20).

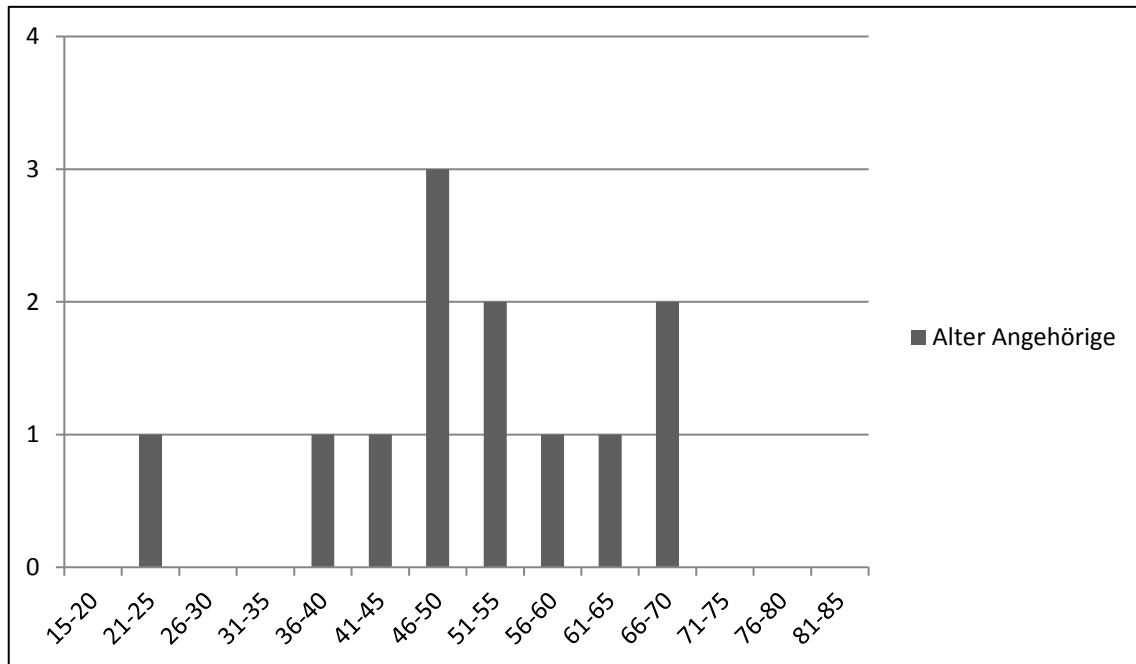


Abb. 20: Altersverteilung der befragten Angehörigen zum Zeitpunkt der Befragung

Bei fünf der zwölf Familien (42%) bestand der klinische Verdacht auf mindestens eine weitere an Morbus Darier erkrankte Person. Insgesamt wurde über neun weitere an Morbus Darier erkrankte Familienmitglieder berichtet. In Bezug auf die Personen, über die Aussagen zum Phänotyp getroffen werden konnten (353), stellte dies einen Anteil von 2,5% dar.

Fünf Familien waren von Fehlgeburten betroffen. Insgesamt elf Fehlgeburten konnten durch die Anamnese ermittelt werden.

Bei 14 Personen wurde in dem Interview eine psychiatrische Auffälligkeit im Sinne einer depressiven Störung beschrieben, etwas häufiger bei Frauen (57%) als bei Männern (43%).

Fieberkrämpfe traten bei zwei Familien auf (Familie 3 und Familie 6). In keiner der Familien gab es mit dem Indexpatienten verwandte Angehörige mit Epilepsie. In einer

Familie (Proband 12) litt die nicht verwandte Schwester der Schwägerin der Indexpatientin an tonisch-klonischen Anfällen. Nähere Informationen zur Art der Epilepsie konnten nicht in Erfahrung gebracht werden. Darüber hinaus gab es in den Familien der Indexpatienten keinen Anhalt für neurologische Auffälligkeiten oder Epilepsien.

3.3.3 Statistik

An unserer Studie nahmen zwölf Familien mit insgesamt 410 Familienmitgliedern teil. Bei 353 Personen konnten Aussagen zum Phänotyp gemacht werden. Bei keiner der Personen mit Morbus Darier (n=21) ließ sich eine Epilepsie nachweisen (Tabelle 4). Ein Indexpatient erlitt einen akut symptomatischen Anfall.

Das Konfidenzintervall der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Epilepsie bei unserem Studienkollektiv war folgendes: $[0 \leq x \leq 0,1546]$.

Somit besteht eine 95%ige Wahrscheinlichkeit, dass das Risiko bei Vorliegen eines Morbus Darier eine Epilepsie zu entwickeln, zwischen 0 und 15.46% liegt.

Dieses Konfidenzintervall schließt das kumulative Risiko der Normalbevölkerung bis zum Alter von 50 Jahren in Höhe von 1,7% ein, so dass ein höheres Risiko von Epilepsie bei Patienten mit Morbus Darier nicht nachgewiesen werden konnte.

Betrachtet man die erstgradig verwandten Nachkommen der Probanden oder Angehörigen mit Morbus Darier (n=24) als Grundgesamtheit, würde man bei einer autosomal-dominant vererbten Erkrankung bei 50% der Nachkommen das Vorliegen der *ATP2A2*-Mutation erwarten und folglich 12 weitere dermatologisch asymptotische oder nicht diagnostizierte Mutationsträger vermuten (Tabelle 4). Unter Hinzunahme dieser kalkulierten asymptotischen Mutationsträger (n=12), sowie weiteren Angehörigen mit klinischem Verdacht auf Morbus Darier (n=9) zu den Indexpatienten (n=12) würde man insgesamt vom Vorliegen von *ATP2A2*-Mutationen bei 33 Personen ausgehen. Bei keiner dieser Personen ließ sich eine Epilepsie nachweisen. Unter dieser Annahme ergibt sich ein 95%-Konfidenzintervall für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Epilepsie ($x=0$, $n=33$) zwischen 0 und 10,43% $[0 \leq x \leq 0,1043]$.

Familie	Anzahl Familienmitglieder					
	Alle Verwandtschaftsgrade				Nachkommen 1. Grades von Personen mit M. Darier oder V.a. M. Darier	
	Gesamt	Mit Information zum Phänotyp	Mit M. Darier	Mit Epilepsie	Gesamt	Mit Epilepsie
1	24	16	2	0	1	0
2	40	40	2	0	4	0
3	60	57	3	0	8	0
4	20	20	1	0	1	0
5	42	33	1	0	0	0
6	30	25	3	0	3	0
7	18	10	1	0	1	0
8	11	11	1	0	0	0
9	34	31	4	0	3	0
10	56	43	1	0	0	0
11	47	42	1	0	1	0
12	28	25	1	0	2	0
Gesamt	410	353	21	0	24	0

Tabelle 4: Anzahl der gesamten und betroffenen Familienangehörigen in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad. * 50%-Risiko des Vorhandenseins der Mutation

3.3.3.1 Auswertung der Metaanalyse

Betrachtet man die multizentrisch angelegten Studien, beziehungsweise die Studien aus dermatologischen Zentren, die das Vorkommen von Epilepsie-Patienten unter

rekrutierten Morbus Darier-Patienten beschreiben, wie die Studien von Burge (n=163; x=7) [Burge und Wilkinson 1992], Gordon-Smith (n=100; x=3) [Gordon-Smith et al. 2010], Munro (n=75; x=1) [Munro 1992], Goh (n=24; x=1) [Goh et al. 2005] und Ringpfeil (n=50; x=1) [Ringpfeil et al. 2001] sowie unsere Studie (n=21; x=0), ergibt die Metaanalyse der Daten bei einer Fallzahl von 433 Morbus Darier-Patienten (n=433) und 13 Patienten, die ebenfalls eine Epilepsie aufweisen (x=13), ein 95%-Konfidenzintervall zwischen 1,76% und 5,07% ($[0,0176 \leq x \leq 0,0507]$).

4 DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung

Im Rahmen der multizentrisch angelegten Studie konnten unter Einschluss von drei dermatologischen Zentren zwölf Familien mit von Morbus Darier Betroffenen rekrutiert werden. Bei insgesamt 21 Personen des Studienkollektivs lag der klinische Verdacht oder die medizinische Diagnose eines Morbus Darier vor. Eine Epilepsie war bei keinem der Indexpatienten oder der Familienmitglieder aufgetreten, sodass kein Hinweis auf ein erhöhtes Epilepsierisiko festgestellt werden konnte.

4.2 Statistische Auswertung und hypothetische Überlegungen

Unsere Daten ($x = 0$, $n = 21$) sind auf einem 95%-Konfidenzniveau verträglich mit Wahrscheinlichkeiten von $p = 0\%$ bis $p = 15,46\%$ für das Auftreten von Epilepsie bei Morbus Darier-Patienten. Entsprechend des Durchschnittsalters unseres Studienkollektivs wurde die in der Studie von Hesdorffer ermittelte Wahrscheinlichkeit von 1,7% für das kumulative Risiko einer Epilepsie bei 50-jährigen als Vergleichsparameter gewählt. Es ist ersichtlich, dass dieses Konfidenzintervall den gewählten Vergleichswert einschließt [Hesdorffer et al. 2011]. Somit kann ein gehäuftes Auftreten von Epilepsie bei Morbus Darier-Patienten nicht angenommen werden.

Dieses Risiko ist dementsprechend vergleichbar mit der Wahrscheinlichkeit, in den ersten zwei Jahren nach einem Schlaganfall eine Epilepsie zu entwickeln (8,2%) [Jungehulsing et al. 2013].

Vor dem bereits erläuterten Hintergrund einer möglichen genetischen Assoziation von Morbus Darier mit Epilepsie bestand die Hypothese, auch phänotypisch eine erhöhte Epilepsieprävalenz im ausgewählten Studienkollektiv feststellen zu können.

Hierzu wurden alle Studienteilnehmer sowohl zum Vorkommen der Dermatoze, als auch zu anamnestischen Hinweisen auf eine Epilepsie befragt. Es ist von weiteren nicht diagnostizierten Patienten mit der für Morbus Darier verantwortlichen Mutation auszugehen, da dermatologisch asymptomatische Mutationsträger nicht erfasst werden. Das Vorkommen einer Epilepsie bei phänotypisch unauffälligen oder nicht erfassten

Morbus Darier-Patienten wäre bei Annahme einer Assoziation der Erkrankungen jedoch wahrscheinlich. Im Gegensatz zu einem milden oder sogar asymptomatischen Phänotyp der Dermatoze wäre das Auftreten einer Epilepsie hier deutlich sensitiver im Rahmen eines Telefoninterviews erfassbar. Man würde dementsprechend erwarten, dass innerhalb des Studienkollektivs Mutationsträger mit dermatologisch unauffälligem Phänotyp durch das Vorkommen von Epilepsie erfasst werden können.

In unserem Studienkollektiv wurden 21 Probanden mit klinischem Verdacht oder medizinischer Diagnose eines Morbus Darier rekrutiert. Ein größeres Studienkollektiv würde eine genauere Eingrenzung der Risikowahrscheinlichkeit ermöglichen. So ergibt die Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls bei Einbeziehung der erstgradig verwandten Nachkommen der Indexpatienten unter Annahme einer 50%igen Wahrscheinlichkeit der Vererbung der ursächlichen *ATP2A2*-Genmutation ($x=0$, $n=33$) Risikowahrscheinlichkeiten zwischen 0% und 10,43% für das Auftreten einer Epilepsie bei Morbus Darier. Dies erlaubt die Annahme, dass die tatsächliche Prävalenz maximal 15,46% ist, beziehungsweise unter Einbeziehung der Nachkommen maximal bei 10,43% liegt.

Bei autosomal-dominanter Vererbung und dementsprechend hoher Anzahl an Mutationsträgern widerspricht das Fehlen von Epilepsie bei Morbus Darier-Patienten und deren erstgradig verwandten Nachkommen in unserer Untersuchung der theoretischen Annahme einer deutlich erhöhten Epilepsieprävalenz bei Morbus Darier-Patienten. Aufgrund des kleinen Studienkollektivs kann aber ein gering erhöhtes Risiko für ein assoziiertes Auftreten einer Epilepsie nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund des insgesamt nur geringen Risikos, bei Vorliegen eines Morbus Darier eine Epilepsie zu entwickeln, besteht unseren Ergebnissen nach jedoch keine Indikation für eine Aufklärung des Patienten über ein mögliches Risiko.

4.3 Vergleich mit der Literatur

4.3.1 Studienanlass und Studiendesign

Maßgeblicher Anlass für die vorliegende Studie war die bereits erläuterte Veröffentlichung von Gordon-Smith im Jahr 2010, in der eine erhöhte Epilepsieprävalenz bei Morbus Darier-Patienten im Vergleich mit der Normalbevölkerung postuliert wurde. Trotz hoher Sensitivität, Reliabilität und Spezifität in unserer Studie wurde kein Fall von Epilepsie bei den befragten Morbus Darier-Patienten oder den erfassten Angehörigen festgestellt. Es zeigt sich somit kein Hinweis auf eine erhöhte Prävalenz von Epilepsie bei den Dermatosenpatienten oder deren nahen Verwandten.

Unsere Ergebnisse stehen somit in klarem Widerspruch zu den Schlussfolgerungen von Gordon-Smith von 2010 (Gordon-Smith et al. 2010a).

Die Frage nach einer möglichen Assoziation der Krankheitsbilder wurde bislang ausschließlich auf der Grundlage von Datenbanken im Rahmen von epidemiologischen Studien diskutiert [Gordon-Smith et al. 2010; Goh et al. 2005; Munro 1992; Gordon-Smith et al. 2010; Sakuntabhai et al. 1999a]. Es wurden große Fallzahlen bei der Erfassung und Auswertung auf nationaler und internationaler Ebene erreicht, allerdings zulasten einer sensitiven und spezifischen sowie qualitativ hochwertigen Evaluation des einzelnen Patienten.

Die vorliegende Studie ist die erste, die bei Morbus Darier-Patienten eine individuelle Auswertung im Hinblick auf möglicherweise assoziiert vorliegende Epilepsieerkrankungen mit hoher Untersuchungssensitivität, Reliabilität und Spezifität gewährleistet.

Wie bereits erläutert, beschreibt Gordon-Smith das Vorkommen einer Epilepsie bei drei von hundert Morbus Darier-Patienten und deklariert eine höhere Prävalenz.

Andere Studien beschreiben ebenfalls das Auftreten von Epilepsien bei Morbus Darier-Patienten, postulieren aber keine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. In der Studie von Ringpfeil sowie in der Studie von Munro weisen die Morbus Darier-Patienten mit Epilepsie zudem weitere neuropsychiatrische Störungen wie eine Schizophrenie oder eine seit Geburt bestehende geistige Behinderung

auf [Ringpfeil et al. 2001; Munro 1992]. Differentialdiagnostisch sind hier folglich andere Ätiologien, die für das Auftreten der Epilepsie verantwortlich sind, nicht auszuschließen.

Laut Munro besteht die Möglichkeit, dass das für die Dermatose verantwortliche Gen für Komorbiditäten aus dem neuropsychiatrischen Formenkreis oder auch Epilepsie verantwortlich ist, aber es lässt sich in seiner Studie nicht schlussfolgern, dass ein konkreter Zusammenhang besteht, da kein gehäuftes Auftreten einer Epilepsie in Morbus Darier Familien in seiner Studie beobachtet werden konnte (Munro 1992). Auch Sakuntabhai et al. beschreiben, dass die neuropsychiatrischen Auffälligkeiten, die bei Morbus Darier-Patienten in der Kohorte gefunden wurden, nicht einer spezifischen Mutation zugeordnet werden konnten und auch innerhalb der Familien kein gehäuftes Auftreten einer Anomalie festgestellt werden konnte. [Sakuntabhai et al. 1999a]. Dem gegenüber steht die Studie von Jacobsen, die eine genetische Ursache für eine Korrelation zwischen Missense-Mutationen und neuropsychiatrischen Phänotypen bei Morbus Darier beschreibt. Diese sei jedoch vornehmlich bei affektiven Störungen von Relevanz, bedürfe aber noch weiterer Forschung [Jacobsen et al. 1999].

Goh beschreibt in seiner Studie einen Patienten mit einer Epilepsie in einem Studienkollektiv von 24 Morbus Darier-Patienten. Ein zufällig gemeinsames Auftreten der Erkrankungen wird in der Studie nicht ausgeschlossen. Seine Ergebnisse liefern keine Hinweise, die einen ätiologischen Zusammenhang bestätigen würden [Goh et al. 2005]. Wie bereits ausführlich dargelegt, verneinen auch unsere Studienergebnisse eine erhöhte Inzidenz von Epilepsie bei Morbus Darier, sodass sie in Einklang mit den zuletzt genannten Studien stehen.

4.3.2 Rekrutierung des Studienkollektivs

Trotz des multizentrischen Ansatzes war aufgrund der geringen Prävalenz der Dermatose die Rekrutierung einer großen Fallzahl an Betroffenen im Rahmen dieser Studie nicht möglich. Andere Studien mit größerem Patientenkollektiv erfolgten national [Gordon-Smith et al. 2010], international [Sakuntabhai et al. 1999a; Ringpfeil et al. 2001] oder über einen längeren Zeitraum. Goh erfasste in einem Zeitraum von 20 Jahren eine Studiengröße von 24 Morbus Darier-Patienten [Goh et al. 2005]. Eine Erhöhung der Fallzahl wäre durch Einschluss von weiteren Kliniken möglich gewesen, was jedoch zu

einer deutlichen Verlängerung der Studie geführt hätte. Ebenso wäre eine Längsschnittstudie im Sinne einer langfristigen Patientenbegleitung möglich gewesen, um beispielsweise einen späteren Eintritt einer Epilepsie erfassen zu können. Dies hätte aber einen erheblichen Aufwand hinsichtlich der Investition von Kosten und Zeit in Anspruch genommen, was im Rahmen der Dissertation nicht möglich war. Zudem lassen die ermittelten Daten nicht erkennen, dass ein signifikant positives Resultat zu erwarten wäre.

4.3.3 Phänotypisierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in den bisherigen Studien mittels Auswertung von Patientenakten aus Gesundheitszentren oder Praxen.

Dieses Vorgehen birgt jedoch das Risiko, klinisch vorhandene, aber nicht dokumentierte Epilepsien zu übersehen. Studiendaten bestätigen, dass Epilepsieinzidenzen bei Studien, die spezifische Fragebögen verwenden, höher sind [Ngugi et al. 2011]. Aufgrund dessen wurde in unserer Studie ein validierter Fragebogen verwendet, der eine besonders sensitive und spezifische Detektion ermöglicht [Reutens et al. 1992]. In vorangegangenen Studien wurde der gleiche Fragebogen bereits verwendet und ermöglichte so eine hohe Sensitivität für das Erfassen einer Epilepsie [Crompton et al. 2010].

Ein weiteres Defizit epidemiologischer Studien ist das Bias durch Stigmatisierung von Epilepsie, sodass Prävalenzdaten stark verzerrt werden. Anfälle älterer Angehöriger werden beispielsweise nicht an Folgegenerationen übermittelt. Fieberkrämpfe älterer Familienmitglieder sind den jüngeren Angehörigen oft nicht bekannt. Ebenso werden einmalige Anfälle oder Anfälle im Rahmen eines Alkoholentzuges häufig nicht thematisiert. Das Gleiche gilt für nichtkonvulsive Anfälle, die oft als nicht relevant angesehen werden und aufgrund dessen nicht erwähnt werden. Zur Vermeidung derartiger Bias bieten sich Gespräche mit mehreren Familienmitgliedern als Eigen- und Fremdanamnese an [Thomas und Berkovic 2014].

Die Problematik eines Bias durch Stigmatisierung und verbesserte Datenerhebung durch multiperspektive Befragung innerhalb einer Familie wurde im Rahmen dieser Studie im Besonderen berücksichtigt. Es wurden dementsprechend nicht nur Interviews mit den betroffenen Morbus Darier-Patienten, sondern auch mit deren Angehörigen durchgeführt.

Darüber hinaus wurde so eine spezifische Erweiterung des Studienkollektivs erreicht, sodass die Assoziation beider Krankheitsbilder noch gezielter beurteilt werden konnte.

Die Befragung von Angehörigen ist auch deshalb von besonderer Bedeutung, da auch die Kenntnis des Nicht-Vorhandenseins einer Erkrankung relevant ist und bei verminderter Penetranz auch übersprungene Generationen erfasst werden können.

Die präzise und zeitintensive Befragung der Studienteilnehmer erlaubt eine hohe Aussagekraft und ermöglicht es weiterhin zwischen einer Epilepsie und möglichen Differentialdiagnosen zu unterscheiden und so die Spezifität zu steigern.

4.3.4 Problematik der Vergleichsprävalenz

Ein Problem bei der Interpretation der bisherigen Studien liegt in der zum Vergleich verwendeten Prävalenz für Epilepsie. Hierbei ist zwischen einer Punktprävalenz und einer kumulativen Inzidenz zu differenzieren. In der Studie von Gordon wurde erhoben, ob die Patienten jemals die Diagnose einer Epilepsie erhielten [Gordon-Smith et al. 2010]. Es handelt sich somit um die Untersuchung einer kumulativen Inzidenz. Diese kann jedoch nicht mit einer Punktprävalenz verglichen werden, welche die Häufigkeit einer Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt beschreibt und deutlich niedriger ist.

In der Studie von 2010 wird die Prävalenz von Epilepsie bei Morbus Darier-Patienten mit 3% im Vergleich zur Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung als höher eingestuft [Gordon-Smith et al. 2010].

Die Ergebnisse der Studie von Gordon-Smith liefern dafür nur bedingt Hinweise, da seine Daten ($x = 3$, $n = 100$) auf dem nachträglich berechneten 95%-Niveau mit Wahrscheinlichkeiten zwischen $p = 1,03\%$ und $p = 8,45\%$ verträglich sind. Die von Hessdorfer ermittelte kumulative Inzidenz von 1,7% bei 50-Jährigen [Hessdorfer et al. 2011] in der Normalbevölkerung liegt innerhalb dieses Konfidenzintervalls, sodass von keiner signifikant erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit einer Epilepsie ausgegangen werden kann.

Nur für Kinder läge dieses Ergebnis über der altersgemäßen kumulativen Inzidenz. Da die Studienteilnehmer jedoch ein Durchschnittsalter von 48,2 Jahren aufwiesen, ergibt sich eine höhere Prävalenz, die nun wiederum innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls liegt.

4.3.5 Bewertung der Metaanalyse

Bei der Betrachtung unserer Ergebnisse und der bisherigen Studien wird deutlich, dass auch die Kombination der Datensätze keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Epilepsie bei Morbus Darier-Patienten liefert. Das berechnete 95%-Konfidenzintervall ergibt Wahrscheinlichkeiten zwischen 1,76% und 5,07% für eine Epilepsie bei vorliegendem Morbus Darier.

Trotz der Kombination der Datensätze muss berücksichtigt werden, dass immer noch eine nur kleine Grundgesamtheit beschrieben werden kann und das Konfidenzintervall somit relativ groß bleibt. Die Berechnung nimmt ausschließlich Bezug auf die in der Literatur beschriebenen Studien, die ein gemeinsames Auftreten von Morbus Darier und einer Epilepsie beschreiben. Würden auch andere Studien oder Case Reports über Morbus Darier in die Berechnung einfließen, die kein Vorhandensein einer Epilepsie dokumentieren müsste bei größerer Anzahl an Morbus Darier-Patienten von einer noch geringeren Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Epilepsie ausgegangen werden.

Ebenso müssen die Unterschiede in der Methodik bei der Untersuchung bzw. der Datenermittlung der neuropsychiatrischen Phänotypen Berücksichtigung finden. Unterschiedliche Verfahren in der Ermittlung der Diagnosen sowie beispielsweise Differenzen in der Definition einer Epilepsie können die Ergebnisse beeinflussen. Viele Studien liefern keine Informationen zu der Art der Epilepsie [Burge und Wilkinson 1992; Goh et al. 2005; Sakuntabhai et al. 1999a], sodass nicht sicher von einer der Definition entsprechenden Epilepsie ausgegangen werden kann. Zudem lassen, wie zuvor beschrieben, Begleiterkrankungen wie eine Schizophrenie oder eine mentale Retardierung auch andere Ätiologien für das Vorliegen einer Epilepsie als möglich oder gar wahrscheinlicher erscheinen.

Interessant scheint jedoch das gehäufte Vorkommen von psychiatrischen Erkrankungen bei Morbus Darier-Patienten zu sein. In einer Studie von Gordon-Smith von 2018 werden die Morbus Darier-Patienten beschrieben und genetisch analysiert, die bereits in der zuvor beschriebenen Studie von 2010 im Hinblick auf die neuropsychiatrischen Phänotypen untersucht wurden. Die Ergebnisse der Studie liefern Anhalt zur Annahme eines Zusammenhangs zwischen Art der Mutation und neuropsychiatrischem Phänotyp [Gordon-Smith et al. 2018; Gordon-Smith et al. 2010]. Andere Studien fanden zuvor in ihrem Studienkollektiv keinen Hinweis auf derartige Korrelationen zwischen Genotyp

und neuropsychiatrischem Phänotyp [Sakuntabhai et al. 1999a]. Eine Studie von Cederlöf postuliert ein erhöhtes Auftreten von Schizophrenien und bipolaren Störungen bei Patienten mit Morbus Darier [Cederlöf et al. 2015]. Auch Jacobsen beschreibt einen möglichen Einfluss der Art der *ATP2A2*-Gen Mutation im Hinblick auf neuropsychiatrische Erkrankungen im Sinne affektiver Störungen [Jacobsen et al. 1999]. Ein möglicher Zusammenhang könnte begründet sein durch die Expression des *ATP2A2*-Genes im Gehirn und mögliche pleiotropische Effekte des Gens [Gordon-Smith et al. 2018; Jacobsen et al. 1999]. In unserer Studie beschreiben sieben von zwölf Patienten bereits eine depressive Episode gehabt zu haben. Drei Patienten befanden sich sogar in psychiatrischer oder psychologischer Behandlung. Vorherige Studien verstehen diesen Zusammenhang nicht nur als Folge der chronischen Dermatose sondern als isoliertes Phänomen [Gordon-Smith et al. 2018]. Eine mögliche Korrelation von psychiatrischen Erkrankungen und Morbus Darier bedarf weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen. Ein gehäuftes Auftreten von Epilepsie bei Morbus Darier Patienten lässt sich mithilfe unserer Berechnungen jedoch weder durch unsere Studie, noch durch die Kombination der Datensätze mit den zuvor genannten Studien, erkennen.

4.4 Fazit

Unsere Studie bietet keinen Anhalt zur Annahme einer klinischen Assoziation von Morbus Darier und Epilepsie. Die ermittelten Daten zeigen keinen Hinweis für ein erhöhtes Auftreten von Epilepsie bei Patienten mit Morbus Darier und ihren Angehörigen.

Es muss berücksichtigt werden, dass sich aufgrund der geringen Größe des Studienkollektivs nur ein relativ weites Konfidenzintervall (bis 15,46%) berechnen ließ.

Um den Zusammenhang von Epilepsie und Morbus Darier noch umfassender und dezidierter zu untersuchen – eine Assoziation mit hoher Wahrscheinlichkeit sogar ausschließen zu können - bedürfte es einer weitaus aufwändiger angelegten Studie.

Anforderungen wie eine große Grundgesamtheit bei gleichzeitig hochsensitiver Symptomerfassung stellen eine enorme Herausforderung dar.

Ersteres ist vor allem bei seltenen Erkrankungen nur schwer umsetzbar, da die Rekrutierung einer ausreichend großen Fallzahl passender Probanden eine sehr große

Population erfordert. Auch ein ausreichend sensitives Untersuchungsverfahren ist gerade bei geringer Prävalenz besonders schwierig, aber wichtig. Ein Fragebogen, wie im Beispiel unserer Studie verwendet, stellt eine adäquate Methode dar, welche allerdings sehr zeit- und kostenintensiv ist.

Wie ebenfalls bereits bei einigen unserer Patienten erfolgt, würde die Diagnosesicherung durch Hautbiopsie bei Morbus Darier-Patienten mit dezentem klinischen Phänotyp einen besonders hohen positiven prädiktiven Wert innerhalb der Stichprobe gewährleisten. Ein so invasives Verfahren wäre ohne klinische Relevanz im Rahmen von Studien jedoch nicht zu rechtfertigen. Ergänzend zur phänotypischen Erfassung böte sich eine genotypische Charakterisierung der Probanden an, welche aber ebenfalls sehr aufwands- und kostenträchtig ist, zumal eine Korrelation zwischen Morbus Darier und Epilepsie auf genetischer Ebene nicht belegt ist.

Darüber hinaus wäre eine dauerhafte Patientenbegleitung erforderlich, um nicht nur Punktprävalenzen, sondern auch Lebenszeitriskien berücksichtigen zu können. Auch hier stehen Zeit- und Kostenaufwand in schlechtem Verhältnis zum erwarteten Resultat bei geringen Inzidenzniveaus und fehlendem Hinweis auf Assoziation.

Insgesamt stellen sich die Anforderungen, die sich für eine repräsentative Studie zur Erforschung des Zusammenhangs von Epilepsie und Morbus Darier ergeben, als nicht realistisch umsetzbar dar.

Darüber hinaus belegt unsere Studie, dass kein positives Ergebnis zu erwarten wäre und daher nur von geringer klinischer Relevanz der Ergebnisse ausgegangen werden kann. Es ist beispielsweise nicht zu erwarten, dass eine derart erhöhte Prävalenz von Epilepsieerkrankungen bei Morbus Darier-Patienten festzustellen wäre, so dass ein flächendeckendes Screening auf neurologische Auffälligkeiten bei der Dermatose eingeführt werden würde.

Es findet sich dementsprechend keine Rechtfertigung für den skizzierten Mehraufwand einer groß angelegten Studie.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Morbus Darier ist eine autosomal-dominant vererbte Hautkrankheit aufgrund von Mutationen in dem Gen *ATP2A2*, das für eine Ca^{2+} -ATPase (SERCA2) kodiert. Es kommt zu einer Zerstörung des Zellverbandes sowie zu einer hyperkeratotischen Bildung von Papeln. Bei Patienten mit Morbus Darier wurde das gehäufte Auftreten von neuropsychiatrischen Erkrankungen einschließlich Epilepsie beschrieben [Stoffels et al. 2014; Gordon-Smith et al. 2010], welche mit der *ATP2A2*-Mutation in Zusammenhang stehen könnten.

Eine systematische epilepsiespezifische Befragung von Patienten mit Morbus Darier und deren Angehörigen hinsichtlich des Auftretens von möglichen Anfallssymptomen wurde bisher nicht durchgeführt. Ziel dieser Studie war es, Familien mit möglicher Kosegregation von Morbus Darier und Epilepsie zu identifizieren und das assoziierte Epilepsiesyndrom zu beschreiben. Die Studie sollte klären, ob eine Häufung von Epilepsien bei Patienten mit Morbus Darier und deren Angehörigen im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung besteht.

Patienten mit bekanntem Morbus Darier wurden multizentrisch an den dermatologischen Universitätskliniken Marburg, Frankfurt und Mainz sowie der neurologischen Universitätsklinik Marburg rekrutiert. Mit den Patienten sowie erst- und zweitgradigen Angehörigen wurde ein telefonisches Interview durchgeführt, welches sich an einem validierten Fragebogen für Epilepsie orientierte [Reutens et al. 1992].

Zwölf Patienten mit Morbus Darier und zwölf Angehörige stimmten der Teilnahme an der Studie zu und wurden telefonisch befragt. So konnten zwölf Stammbäume mit insgesamt 410 Familienmitgliedern erstellt werden. Der Phänotyp von 353 Familienmitgliedern konnte anhand von eigen- oder fremdanamnestischen Angaben erhoben werden. Bei fünf Familien bestand der klinische Verdacht auf mindestens eine weitere an Morbus Darier erkrankte Person (insgesamt neun betroffene Angehörige). Bei keinem der 21 Probanden mit Morbus Darier wurde eine Epilepsie diagnostiziert. Einer der 21 Probanden mit Morbus Darier hatte einen akut symptomatischen Anfall nach intrazerebraler Blutung. Keiner der erstgradig verwandten Nachkommen der Probanden mit Morbus Darier hatte eine Epilepsie (0/24). Auch weiter entfernte Angehörige mit Epilepsie konnten nicht identifiziert werden.

Unsere Studie zeigt trotz hoher Sensitivität, Spezifität und Reliabilität keinen Hinweis auf eine erhöhte Prävalenz einer Epilepsie in unserem Studienkollektiv.

Ursächlich für die Diskrepanz zu vorangegangenen Studien sind zum einen die wenig spezifische Datenerhebung früherer Studien, die nur auf medizinischen Datenbanken basierte, sowie die fehlerhafte Interpretation der Ergebnisse. Frühere Studien könnten das Risiko einer Epilepsie überschätzt haben, indem die Punktprävalenz in der Normalbevölkerung und nicht die kumulative Inzidenz als Vergleichsparameter gewählt wurde.

Um eine mögliche Assoziation von Epilepsie und Morbus Darier noch dezidierter zu untersuchen, bzw. einen sicheren Ausschluss zu ermöglichen, bedürfte es eines weitaus aufwendiger angelegten Studiendesigns. Vor dem Hintergrund unserer Ergebnisse ist ein positives Resultat einer solchen Studie jedoch nicht zu erwarten.

5.1 Englischsprachige Zusammenfassung: Conclusion

Darier's disease is an autosomal dominant inherited skin disease due to mutations in the *ATP2A2* gene that encodes for a Ca^{2+} -ATPase (SERCA2). As a consequence of the mutation there is a destruction of the cell structure and a hyperkeratotic formation of papules.

In patients with Darier's disease, the incidence of neuropsychiatric disorders, including epilepsy, has been described to be elevated (Stoffels et al 2014, Gordon-Smith et al., 2010b), which may be related to the *ATP2A2* mutation.

A systematic epilepsy-specific investigation of patients with Darier's disease and their relatives with regard to the occurrence of possible seizure symptoms has not yet been performed.

The aim of this study was to identify families with possible cosegregation of Darier's disease and epilepsy and to subsequently describe the associated epilepsy syndrome.

The study aimed at clarifying if there is an accumulation of epilepsy in patients with Darier's disease and their relatives compared to the general population.

Patients with known Darier's disease were recruited in a multi-centre trial design. Included were patients who were registered at the Departments of Dermatology of the University of Frankfurt, Mainz and Marburg as well as at the Department of Neurology of the University of Marburg.

Patients and their close relatives were interviewed on the phone. This interview was oriented on a validated questionnaire for epilepsy [Reutens et al. 1992]. Twelve patients with Darier's disease and twelve close relatives consented to participate in the study and were questioned by telephone.

Consequently, twelve family pedigrees with a total of 410 family members were generated. The phenotype of 353 family members was devised by personal or foreign anamnesis.

In five families additional relatives suspected to have Darier's disease were identified (in total 9 family members). None of the 21 probands with Darier's disease were diagnosed with epilepsy. One of the 21 index patients had a symptomatic seizure after intracerebral haemorrhage. None of the first-degree relatives of the probands with Darier's disease had

epilepsy (0/24). No more distantly related family members with epilepsy could be identified.

There is no evidence of a significantly higher prevalence of epilepsy in Darier patients despite the very high sensitivity, specificity and reliability in our study design.

Possible reasons for the discrepancy in comparison with previous studies are on the one hand the less specific data collection of previous studies, which was based only on medical databases, and on the other hand the erroneous interpretation of the results. Previous studies may have overestimated the risk of epilepsy by choosing the point prevalence in the normal population rather than the cumulative incidence as a comparison parameter.

In order to clarify a possible association of epilepsy and Darier's disease and draw a firm conclusion, a much more complex study design would be required. This cannot be justified on the background of our results and the unexpected negative findings.

6 ANHANG

6.1 Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ATPase	Adenosintriphosphatase
BMB	Biomaterialbank
Bzw.	Beziehungsweise
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalografie
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ILAE	International League Against Epilepsy
MRT	Magnetresonanztomographie
M. Darier	Morbus Darier
SERCA	Sarco Endoplasmatisches Retikulum
SUDEP	„Sudden unexpected death in epilepsy“
UKGM	Universitätsklinikum Giessen und Marburg
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
UV-Strahlen	Ultraviolettstrahlung
ZNS	Zentrales Nervensystem

6.2 Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Epilepsie Klassifikation [Falco-Walter et al. 2017]

Abb. 2: Patient mit M. Darier, Fotodatenbank des UKGM

Abb. 3: Patient mit M. Darier, Fotodatenbank des UKGM

Abb. 4: Legende

Abb. 5: Familie 1, siehe Legende

Abb. 6: Familie 2, siehe Legende

Abb. 7: Familie 3, siehe Legende

Abb. 8: Familie 4, siehe Legende

Abb. 9: Familie 5, siehe Legende

Abb. 10: Familie 6, siehe Legende

Abb. 11: Familie 7, siehe Legende

Abb. 12: Familie 8, siehe Legende

Abb. 13: Familie 9, siehe Legende

Abb. 14: Familie 10, siehe Legende

Abb. 15: Familie 11, siehe Legende

Abb. 16: Familie 12, siehe Legende

Abb. 17: Altersverteilung der Indexpatienten zum Zeitpunkt der Befragung

Abb. 18: Alter der Indexpatienten bei Erstmanifestation des Morbus Darier

Abb. 19: Häufigkeitsverteilung der Indexpatienten gemäß der Schweregradeinteilung nach Ringpfeil

Abb. 20: Altersverteilung der befragten Angehörigen zum Zeitpunkt der Befragung

Abb. 23: Betroffene Familienmitglieder gesamt

6.3 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Übersicht der Vergleichsliteratur

Tabelle 2: Übersicht über die rekrutierten Probanden und deren Familien

Tabelle 3: Auswertung der Indexprobanden

Tabelle 4: Anzahl der gesamten und betroffenen Familienangehörigen in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad

6.4 Fragebogen

Allgemeiner Fragebogen

Allgemeine Daten

Nachname

Vorname

Alter

Geschlecht

Geburtsdatum

Adresse

Telefon

Beruf

Soziales Umfeld

Diagnosen

Hausarzt

Fragen zur Hauterkrankung

Wie alt waren Sie bei Einsetzen der Erkrankung des Morbus Darier?

Wie schwer ist die Erkrankung?

Welche körperlichen Regionen sind betroffen?

Wie stellt sich die Symptomatik dar?

Sind Ihre Beschwerden konstant/ schubweise?

Gibt es externe Faktoren, die die Symptomatik verschlechtern (wie Hitze, Schweiß, Sonne, Stress?)

Wie stark würden Sie den Schmerz (Skala 1-10) im Alltag/ in der schlimmsten Woche beschreiben?

Wie schätzen Sie den subjektiven Einfluss von M. Darier auf die Lebensqualität und das Alltagsleben (Schule/ Beruf/ Beziehung) ein?

Vermuten Sie, dass Sie auch Angehörige haben, die womöglich nicht diagnostiziert sind?

Wie würden Sie Ihre eigene Stimmungslage beschreiben?

Haben Sie manchmal Momente der Niedergeschlagenheit? Depressive Phasen?

Wenn ja- Selbstmordgedanken? (Sehen Sie einen Zusammenhang mit M. Darier?)

Haben Sie auch momentan konkrete Selbstmordgedanken?

Sind Sie in psychiatrischer Behandlung?

Schwangerschaft und Perinatale Periode

Gab es Probleme während der Schwangerschaft?

Virusinfektion/ Infektionen

Blutungen

Drogen

Rauchen

Alkohol

Diabetes

Ödeme

Hypertension

Proteinurie

Polyhydramnion

Oligohydramnion

Geburt

Gab es Probleme während der Geburt?

Gestation

Geburtsort

Geburtswoche

Arzt involviert?

Wie wurde die Geburt eingeleitet? Spontan/ medizinisch induziert/ chirurgisch induziert

Welches Anästhesie Verfahren wurde verwendet? (N2O/ Pethidine, Epidural, Caudal, Pudendus, TENS)

Welche Geburtslage haben Sie eingenommen? (Kopf/Brust/Schulter/ Fuß/ transvers/ schräg)

Gab es fetale Probleme während der Geburt?

HR>160

HR<160

CTG: Typ I / II Verlangsamung

Art der Entbindung

Vaginal

Kaiserschnitt (elektiv/Notfall)

Andere

Geburtskonditionen

Gut/ schlecht

Plazenta

Behandlung erforderlich:

Maske

Beatmung

Medikamente

APGAR Score

Mütterliche Komplikationen postpartum

Neonatale Periode

Geburtsgewicht

Pflegebetreuung (Wie lange?)

Neonatale Intensivbehandlung? (wie lange?)

Neonatale Probleme?

Maßnahmen

Beginn

Ende

IVH

Sepsis

Antibiotikum

Transfusion

Beatmung

Hyperbilirubinämie

Alter bei Entlassung aus dem Krankenhaus

Probleme in dem ersten Lebensmonat

Entwicklung und Erziehung

1. Meilenstein:

Sitzen

Gehen

Einzelnes Wort

Zwei zusammenhängende Wörter

Toilettenbenutzung

Händigkeit: Rechts/links/ Beidhändigkeit

Größenentwicklung normal?

Gewichtsentwicklung normal?

Ausbildung

Kein Schulbesuch

Spezielle Bildungseinrichtung

Grundschule

Weiterführende Schule

Technische Schule

Universität

Abschluss

Ausbildung

Schwierigkeiten beim Lernen

Geistige Behinderung

Verhaltensauffälligkeiten

Autismus

Sprachprobleme

Konzentrationsschwäche

Beruf

Hauptbeschäftigung

Ist bei Ihnen jemals...aufgetreten?

Ein Aussetzer?/ Starren? Filmriss im Gespräch? Black out?

(episodisch/kontinuierlich;schmerzhaft?) Wie lange?

Seit wann?

Affektkrämpfe?

Beschreibung

Zuckungen?

Beschreibung (Frequenz/ Trigger/ Rhythmus/ Tageszeit)

Drop attacks? Stürze?

Bewusstseinszustand?

Beschreibung

Gab es im Kindesalter jemals Fieberkrämpfe?

Alter

Anzahl

Dauer

Anfalls Phänomene

Aura

Hatten Sie jemals eine Wahrnehmungsänderung?

Haben Sie jemals ein besonderes Gefühl im Bauch, wie ein warmes Gefühl, dass vom Bauch nach oben steigt?

Kam es schon einmal vor, dass Ihnen das Wasser in den Mund läuft/ Sie sabbern?

Hatten Sie schon einmal ein ungewöhnliches Gefühl, dass mit einer Veränderung des Pulses/ einem pochenden Herz vor einherging?

Bewusstseinsverlust

Sind bei Ihnen schon einmal Bewusstseinsverluste vorgekommen oder verlieren Sie manchmal das Bewusstsein Ihrer Umwelt?

- Wenn ja: erleben Sie einen kompletten Bewusstseinsverlust oder bekommen Sie noch Teilaspekte mit?
- Stoppen Sie was Sie gerade tun oder fahren Sie automatisch wie ein Roboter weiter fort?
- Wie lange haben Sie Bewusstseins Einschränkungen?

Haben Sie schon einmal grundlose emotionale Veränderungen oder Gefühlszustände, die mit einem ungewöhnlichen Gefühl einhergehen erlebt?

- Extreme Angst
- Rage oder Hass
- Euphorie, Glück, Gefallen
 - Wie lange dauert ein solcher Gefühlszustand an?
- Flash backs
- Deja vu? (Dauer? Ausmaß der Ablenkung? Seit wann? Wie oft?)
- Jamais vu?
 - Wie lange halten diese Gefühle an?

Ist es jemals vorgekommen, dass Sie bestimmte Sachen sehen, die nicht da sind?

Beschreibung:

Wie lange halten diese Halluzinationen an?

Ist es jemals vorgekommen, dass Sie besondere Gerüche oder Geschmäcker wahrgenommen haben?

Beschreibung: Angenehm/ekelig?

Wie lange halten diese Halluzinationen an?

Haben Sie jemals einen Moment erlebt, in dem sich Ihr Kopf/ Ihre Augen zur Seite wenden?

Beschreibung:

Können Sie diese Bewegung kontrollieren/ stoppen?

Haben Sie jemals einen Moment erlebt, in dem Sie Stiche/Nadeln, Stromschläge Zuckungen oder andere Gefühlsveränderungen empfunden?

Beschreibung:

Wo beginnt das Gefühl? Wie breitet es sich aus?

Wie lange dauerte es an?

Können Sie dieses Gefühl loswerden, z.B. durch Bewegung?

Haben Sie schon einmal einen Zustand erlebt, in dem Ihnen Objekte größer oder kleiner vorkamen als sie eigentlich sind?

Haben Sie schon einmal einen Zustand erlebt, in dem Ihnen Geräusche verändert vorkommen?

Wie lange dauerte das an?

Haben Sie schon einmal einen Zustand erlebt, indem Sie alles in "slow-motion" oder besonders schnell empfinden?

Beschreibung:

Wie lange dauert dieses Gefühl an?

Haben Sie jemals einen Zustand erlebt, indem Sie einen Schwindel empfinden?

Beschreibung:

Wie lange dauerte dieses Gefühl an?

Beeinflusst eines der folgenden Sachen ihr Allgemeinbefinden?

Bestimmte Muster

Lesen

Puzzles/ Rechnen

Augen schließen

Muskeltonus und Körperhaltung

Haben Sie Ihre Augen jemals unwillkürlich nach hinten gerollt oder gucken Sie manchmal unwillkürlich in eine bestimmte Richtung?

Beschreibung: Welche Richtung?

Wie lange?

Drehen Sie Ihren Kopf manchmal unwillkürlich in eine bestimmte Richtung?

Beschreibung: Welche Richtung?

Wie lange?

Haben Sie schon einmal einen Zustand erlebt, in dem Ihre Arme in einer bestimmten Position steif blieben?

Beschreibung: Beide Arme?

Gebeugt/ gestreckt?

Wie lange?

Haben Sie schon einmal einen Zustand erlebt, in dem Ihre Beine in einer bestimmten Position steif blieben?

Beschreibung: Beide Beine?

Gebeugt/ gestreckt?

Wie lange?

Motorik

Haben Sie jemals ein Rucken oder Zuckungen in Ihrem Gesicht/ Ihres Armes/ Beines erlebt?

Beschreibung:

Wie lange?

Beidseitig?

Gleichzeitig?

Frequenz: regulär/irregulär? Sich wiederholend?

Haben Sie jemals Momente, in denen Sie zwinkern oder mit Ihren Augenlidern zucken?

Beschreibung:

Ein-/ Beidseitig

Wie lange?

Haben Sie jemals Momente erlebt, in denen Sie folgende Dinge tun?

Lippen Zusammenpressen
Lippen Befeuchten
Schmatzen
Schlucken
Lachen
Sprechen
Etwas aufheben oder mit den Händen herumfummeln/ Nesteln
Gehen oder Steppen oder Fahrrad Bewegungen der Beine

Ist es jemals vorgekommen, dass Sie einen Zustand erleben, in dem Sie sich unwillkürlich auf die Zunge beißen? (unbemerkte Ursache) Tageszeit?

Ist es jemals vorgekommen, dass Sie im Erwachsenenalter einen Zustand erleben, indem Sie unwillkürlich Wasser gelassen haben?

Ist es jemals vorgekommen, dass Sie einen Zustand erleben, in dem Sie aufhören zu atmen?

Postiktal

Sind sie nach manchen Gefühlszuständen verwirrt oder durcheinander?

Beschreibung:

Wie lange dauert dieser Zustand an?

Haben Sie nach manchen solcher Gefühlszustände Kopfschmerzen? (beidseits? dumpf/ stechend?)

Beschreibung:

Wie lange dauert dieser Zustand an?

Ist es jemals vorgekommen, dass Sie Zustände hatten, die einen anhaltenden Einfluss auf Ihre Sprache, Ihre Sicht, Ihre Gefühl oder Ihre Muskelkraft hatten?

Beschreibung:

Wie lange hält dieser Zustand an?

Befolgen die Gefühlszustände eine bestimmte Reihenfolge?

Gleichzeitig einsetzend / versetzt?

Bewusstseinsverlust

Erhöhter Muskeltonus

Zittern

Komplexe Bewegungen, Automatismen

Psychische Auffälligkeiten (deja vu, jamais vu)

Empfindungen (flash-backs, Halluzinationen)

Gefühlsveränderungen (Kribbeln?)

Auslöser

Gibt es einen Trigger oder Auslöser für diese Gefühlszustände?

Gibt es Situationen in denen diese Gefühlszustände häufiger vorkommen?

Prozentuale Verteilung:

In den ersten zwei Stunden nach dem Aufwachen

Später Morgen

Nachmittag

Abend

Erste Hälfte des Schlafes

Letzte Hälfte des Schlafes

Keine Relation mit der Tageszeit

Hatten sie jemals einen solchen Zustand während eines oder nach einem Mittagsschlaf?

Wie oft sind die Anfälle in Beziehung zu den folgenden Faktoren (niemals/ manchmal/ immer)

Schlafmangel

Vermehrter Alkoholkonsum in den letzten 24h

Menstruation (Periode/ Premenstrual/ 14d nach der Periode)

Lichter/ TV/ Computer/Discobeleuchtung/ Autofahren in einer Allee

Körperlicher Stress

Emotionaler Stress

Hyperventilation

Fieber

Geräusche

Andere

Haben Sie Medikamente aufgrund dieser Beschwerden genommen?

Haben Sie Therapiemaßnahmen wahrgenommen?

Ketogene Diät

VNS

Andere

Untersuchungen

Hatten Sie jemals folgende Untersuchungen?

EEG

Video EEG

CT

MRT

PET

SPECT

Neuropsychologische Beurteilung

Chirurgie (Art/ Ort/ Datum)

Medizinische Anamnese

Hatten Sie jemals

Meningitis

Encephalitis

Andere Infektionen des Gehirns?

Hatten Sie jemals eine schwere Kopfverletzung (mit Bewusstseinsverlust)?

Haben Sie Muskelkrämpfe?

Bewegen sich Ihre Arme und Beine ab und zu selber?

Bekommen Sie bei langen Gehstrecken oder beim Training Krämpfe?

Wie oft? Welche Umstände?

Wie alt waren Sie als diese Symptomatik begann?

Ist es ungemütlich oder nehmen Arme/ Beine in eine ungewöhnliche Position ein?

Wie lange dauert dieser Zustand an?

Haben Sie Kopfschmerzen/ Migräne?

Wo fühlen Sie die Kopfschmerzen?

Ist der Schmerz symmetrisch oder eher auf einer Seite?

Ist es ein pulsierender/ hämmernder Schmerz?

Auf einer Skala von 1-10- wie schwer sind die Schmerzen?

Haben Sie währenddessen Übelkeit, Erbrechen?

Wird es schlimmer mit Geräuschen/ Licht/ Aktivitäten?

Was können Sie tun, um die Schmerzen zu lindern?

Haben Sie Sehstörungen während der Kopfschmerzen/ davor?

Haben Sie Sprachstörungen während der Kopfschmerzen/ davor?

Werden die Kopfschmerzen bei Bewegung besser/ nehmen sie zu?

Haben Sie Momente in denen sich Ihre Sicht für ein paar Minuten ändert? (Flimmern/ Schatten/ Gesichtsfeldausfälle)?

Kommen Episoden vor, in denen ein Teil Ihres Gesichtes oder eine Hand für ein paar Minuten zuckt?

Andere Erkrankungen

Diabetes

Ohnmachtsanfälle

Krebs

Angststörung

Depression

Nehmen Sie Medikamente ein?

Familiäre Situation

Stammbaum:

Verheiratet/ single/ geschieden/ getrennt/ verwitwet

Sind Sie mit Ihrem Partner noch auf eine andere Weise verwandt (außer verheiratet)?

Kinder?

Fehlgeburten? (Anzahl/ Schwangerschaftswoche)

Family Pedigree

Konsanguinität

Fehlgeburten

Fieberkrämpfe (genaue Beschreibung)

Anfallsleiden

Autismus

Verhaltensstörungen

Lernschwierigkeiten

Ohnmachtsanfälle

Atembeschwerden

Migräne

Angststörung

Depression

Deja vu

Blackouts

Zittern

Andere

Kommen dermatologische Erkrankungen in der Familie vor?

Vermuten Sie, dass Sie auch Angehörige haben, die womöglich nicht diagnostiziert sind?

Kommen psychiatrische Erkrankungen in der Familie vor?

Kommen Stimmungsschwankungen in der Familie vermehrt vor?

-Niedergeschlagenheit? Depressive Phasen?

Haben Sie Angehörige mit einer diagnostizierten Epilepsie?

Vermuten Sie, dass Sie auch Angehörige haben, die womöglich nicht diagnostiziert sind?

6.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen und Herren

- in Marburg

Adarkwah, Albers, Arhelger, Baum, Bäumlein, Bartsch, Becker, Berger, Birk, Bliemel, Bösner, Bücking, Burchert, Carl, Cassebaum, Czubayko, Dettmeyer, Dodel, Donner-Banzhoff, Duda, Eberhardt, Eggert, Ehlenz, Eickmann, Ermisch, Fuchs-Winkelmann, Franz, Frink, Fritz, Geks, Geraedts, Gousias, Grgic, Hartinger, Häußermann, Hemmeter, Hertl, Hoch, Hoß, Hoyer, Hundt, Irsusi, Jansen, Jaques, Jerrentrup, Josephs, Kalder, Kann, Kanngießer, Kerl, Kircher, Kirschbaum, Klose, Kluge, Knake, Knipper, Knöppel, Koehler, Köhler, Kolb-Niemann, Kortus-Götze, Kühnert, Kruse, Leonhardt, Lohoff, Lübke, Luster, Maier, Maier, Maisner, Menzler, Metzelder, Mirow, Moll, Neubauer, Neubert, Nimsky, Nockher, Oberkircher, Oertel, Pagenstecher, Pankuweit, Pehl, Peterlein, Pfaar, Pfeiffer, Pfestroff, Pfützner, Plant, Printz, Reese, Renz, Richter, Riße, Roeßler, Rose, Röttgers, Ruchholtz, Schäfer, Schieffer, Schlößler, Schneider, Schreinert, Schu, Schulze, Schüttler, Schröder, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Stula, Tackenberg, Thiemer, Vogel, Völlger, Wagner, Waldthausen, Walter, Westhoff, Wittig, Worzfeld, Wulff, Zavorotnyy, Zeisberger, Ziller, Zink, Ziring, Zwiorek

- in Homburg

Barth, Bruns, Engel, Hegetschweiler, Hertz, Hoth, Kaestner, Kallenborn, Kappl, Kirchhoff, Lehr, Leinders-Zufall, Lipp, Niemeyer, Meier, Montenarh, Müller, Münkner, Papathanassiou, Rettig, Schmitz, Schwarz, Speicher, Thiel, Tschernig, Walldorf, Zufall

- in Melbourne

Berkovic, Crompton, Scheffer

7 DANKSAGUNG

Es ist mir ein besonderes Anliegen, einen großen Dank an meinen Doktorvater, Prof. Dr. med. Karl Martin Klein, auszusprechen, der mich bei dieser Arbeit in vielerlei Hinsicht unterstützt hat. Vielen Dank für die Überlassung dieses spannenden Projektes, das hohe Engagement und die fachliche Unterstützung. Darüber hinaus möchte ich mich bedanken für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten und anregende Literaturempfehlungen. Vielen herzlichen Dank für die immer freundliche und absolut hervorragende Betreuung, die stetige Unterstützung und die zahlreichen konstruktiven Anregungen.

Für die organisatorische Unterstützung und die stetige Hilfsbereitschaft möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Pfützner bedanken, ohne den diese Arbeit in Kooperation mit der Dermatologie nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke Frau Prof. Dr. Knake für die fachliche Beratung und die Zusammenarbeit.

Für die Unterstützung im Rahmen der Rekrutierung der Patienten bedanke ich mich vielmals bei den Zentren der Universitäts Hautklinik Mainz und Frankfurt, insbesondere bei Frau Prof. von Stebut Borschitz und Herrn Prof. Ochsendorf.

Ein weiterer ganz herzlicher Dank gilt selbstverständlich allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein ganz großer Dank gilt insbesondere meiner Schwester Dr. Kristine Nolting sowie meinen Eltern. Zum einen möchte ich mich dafür bedanken, die Möglichkeit erhalten zu haben in das so faszinierende Berufsfeld der Medizin einsteigen zu dürfen. Zum anderen für die stetige geduldige und liebevolle Unterstützung, die von unverzichtbarem Wert war.

Bei meinen Freunden Victoria Schuster, Natascha Cordes und Julian Fend möchte ich mich für Mut machenden Zuspruch sowie für die aufbauende und ablenkende Unterstützung bedanken.

Literaturverzeichnis

- Bach, D. R.; Moggi, F.; Müller, T. J.; Seifritz, E.; Strik, W. K.; Wirtz, G. (2007): Morbus Darier und Depression - besteht eine genetische Verbindung? Übersicht und klinischer Fall. In: *Der Nervenarzt* 78 (1), S. 81–84. DOI: 10.1007/s00115-006-2116-9.
- Berg, A. T.; Berkovic, S. F.; Brodie, M. J.; Buchhalter, J.; Cross, J. H.; van Emde Boas, W. et al. (2010): Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. In: *Epilepsia* 51 (4), S. 676–685. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
- Burge, S. M.; Camfield, P.; Camfield, C. (1994 // 2015): Darier's disease-the clinical features and pathogenesis // Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). In: *Clin Exp Dermatol* 19 // 17 (3 // 2), S. 193–205. DOI: 10.1684/epd.2015.0737.
- Burge, S. M.; Wilkinson, J. D. (1992): Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 27 (1), S. 40–50.
- Carmignoto, G.; Haydon, P. G. (2012): Astrocyte calcium signaling and epilepsy. In: *Glia* 60 (8), S. 1227–1233. DOI: 10.1002/glia.22318.
- Cederlöf, M.; Bergen, S. E.; Långström, N.; Larsson, H.; Boman, M.; Craddock, N. et al. (2015): The association between Darier disease, bipolar disorder, and schizophrenia revisited: a population-based family study. In: *Bipolar disorders* 17 (3), S. 340–344. DOI: 10.1111/bdi.12257.
- Crompton, D. E.; Scheffer, I. E.; Taylor, I.; Cook, M. J.; McKelvie, P. A.; Vears, D. F. et al. (2010): Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. In: *Brain : a journal of neurology* 133 (11), S. 3221–3231. DOI: 10.1093/brain/awq251.
- DasGupta, A.; Cai, T. T.; Brown, L. D. (2001): Interval Estimation for a Binomial Proportion. In: *Statist. Sci.* 16 (2), S. 101–133. DOI: 10.1214/ss/1009213286.
- Diener, H.-C.; Weimar, C. (2012): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
- Elger C. E., Berkenfeld R. et al (2017): S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*. Online verfügbar unter www.dgn.org/leitlinien, zuletzt geprüft am 16.11.2017.
- Fahrmeir, L. et al. (2016): Statistik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Falco-Walter, J. J.; Scheffer, I. E.; Fisher, R. S. (2017): The new definition and classification of seizures and epilepsy. In: *Epilepsy research* 139, S. 73–79. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2017.11.015.
- Fisher, R. S.; Acevedo, C.; Arzimanoglou, A.; Bogacz, A.; Cross, J. H.; Elger, C. E. et al. (2017a): How long for epilepsy remission in the ILAE definition? In: *Epilepsia* 58 (8), S. 1486–1487. DOI: 10.1111/epi.13821.

- Fisher, R. S.; Cross, J. H.; D'Souza, C.; French, J. A.; Haut, S. R.; Higurashi, N. et al. (2017b): Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. In: *Epilepsia* 58 (4), S. 531–542. DOI: 10.1111/epi.13671.
- Fisher, R. S.; Cross, J. H.; French, J. A.; Higurashi, N.; Hirsch, E.; Jansen, F. E. et al. (2017c): Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. In: *Epilepsia* 58 (4), S. 522–530. DOI: 10.1111/epi.13670.
- Forsgren, L.; Beghi, E.; Oun, A.; Sillanpää, M. (2005a): The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. In: *European journal of neurology* 12 (4), S. 245–253. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x.
- Forsgren, L.; Hauser, W. A.; Olafsson, E.; Sander, J W A S; Sillanpää, M.; Tomson, T. (2005b): Mortality of epilepsy in developed countries: a review. In: *Epilepsia* 46 Suppl 11, S. 18–27. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00403.x.
- Goh, B. K.; Ang, P.; Goh, C. L. (2005): Darier's disease in Singapore. In: *The British journal of dermatology* 152 (2), S. 284–288. DOI: 10.1111/J.1365-2133.2004.06364.X.
- Gordon-Smith, K.; Green, E.; Grozeva, D.; Tavadia, S.; Craddock, N.; Jones, L. (2018): Genotype-phenotype correlations in Darier disease: A focus on the neuropsychiatric phenotype. In: *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 177 (8), S. 717–726. DOI: 10.1002/ajmg.b.32679.
- Gordon-Smith, K.; Jones, L. A.; Burge, S. M.; Munro, C. S.; Tavadia, S.; Craddock, N. (2010): The neuropsychiatric phenotype in Darier disease. In: *The British journal of dermatology* 163 (3), S. 515–522. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09834.x.
- Hesdorffer, D. C.; Logroscino, G.; Benn, E. K. T.; Katri, N.; Cascino, G.; Hauser, W. A. (2011): Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. In: *Neurology* 76 (1), S. 23–27. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318204a36a.
- Hirtz, D.; Thurman, D. J.; Gwinn-Hardy, K.; Mohamed, M.; Chaudhuri, A. R.; Zalutsky, R. (2007): How common are the "common" neurologic disorders? In: *Neurology* 68 (5), S. 326–337. DOI: 10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3.
- J. Stoffels, G. von Czettritz, S. Seeliger (2014): ATP2A2 Mutation als gemeinsame Ursache für M. Darier emotionale Auffälligkeiten und nächtliche Epilepsie in einer Familie. P344. In: *E-Book der Neurowoche 2014*, S. 233.
- Jacobsen, N. J.; Lyons, I.; Hoogendoorn, B.; BURGE, S.; Kwok, P. Y.; O'Donovan, M. C. et al. (1999): ATP2A2 mutations in Darier's disease and their relationship to neuropsychiatric phenotypes. In: *Human molecular genetics* 8 (9), S. 1631–1636.
- Jungehulsing, G. J.; Heuschmann, P. U.; Holtkamp, M.; Schwab, S.; Kolominsky-Rabas, P. L. (2013): Incidence and predictors of post-stroke epilepsy. In: *Acta neurologica Scandinavica* 127 (6), S. 427–430. DOI: 10.1111/ane.12070.
- Klausegger, A.; Laimer, M.; Bauer, J. W. (2013): Morbus Darier. In: *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 64 (1), S. 22–25. DOI: 10.1007/s00105-012-2408-x.

- Lüders, H.; Acharya, J.; Baumgartner, C.; Benbadis, S.; Bleasel, A.; Burgess, R. et al. (1998): Semiological seizure classification. In: *Epilepsia* 39 (9), S. 1006–1013.
- Munro, C. S. (1992): The phenotype of Darier's disease: penetrance and expressivity in adults and children. In: *The British journal of dermatology* 127 (2), S. 126–130.
- Neligan, A.; Bell, G. S.; Johnson, A. L.; Goodridge, D. M.; Shorvon, S. D.; Sander, J. W. (2011): The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. In: *Brain : a journal of neurology* 134 (Pt 2), S. 388–395. DOI: 10.1093/brain/awq378.
- Ngugi, A. K.; Bottomley, C.; Kleinschmidt, I.; Sander, J. W.; Newton, C. R. (2010): Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. In: *Epilepsia* 51 (5), S. 883–890. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x.
- Ngugi, A. K.; Kariuki, S. M.; Bottomley, C.; Kleinschmidt, I.; Sander, J. W.; Newton, C. R. (2011): Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. In: *Neurology* 77 (10), S. 1005–1012. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822cfc90.
- Rektor, I.; Schachter, S. C.; Arzy, S.; Baloyannis, S. J.; Bazil, C.; Brázdil, M. et al. (2013): Epilepsy, behavior, and art (Epilepsy, Brain, and Mind, part 1). In: *Epilepsy & behavior : E&B* 28 (2), S. 261–282. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.03.011.
- Reutens, D. C.; Howell, R. A.; Gebert, K. E.; Berkovic, S. F. (1992): Validation of a questionnaire for clinical seizure diagnosis. In: *Epilepsia* 33 (6), S. 1065–1071.
- Ringpfeil, F.; Raus, A.; DiGiovanna, J. J.; Korge, B.; Harth, W.; Mazzanti, C. et al. (2001): Darier disease--novel mutations in ATP2A2 and genotype-phenotype correlation. In: *Experimental dermatology* 10 (1), S. 19–27.
- Sakuntabhai, A.; BURGE, S.; Monk, S.; Hovnanian, A.; BURGE, S. (1999a): Spectrum of novel ATP2A2 mutations in patients with Darier's disease. In: *Human molecular genetics* 8 (9), S. 1611–1619.
- Sakuntabhai, A.; Ruiz-Perez, V.; Carter, S.; Jacobsen, N.; BURGE, S.; Monk, S. et al. (1999b): Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease. In: *Nature genetics* 21 (3), S. 271–277. DOI: 10.1038/6784.
- Sander, J. W.; Shorvon, S. D. (1996): Epidemiology of the epilepsies. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 61 (5), S. 433–443.
- Scheffer, I. E.; Berkovic, S.; Capovilla, G.; Connolly, M. B.; French, J.; Guilhoto, L. et al. (2017): ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. In: *Epilepsia* 58 (4), S. 512–521. DOI: 10.1111/epi.13709.
- Stoffels, J.; Czetttritz, G. von; Seeliger, S. (2014): ATP2A2 Mutation as Cause for Morbus Darier, Emotional Disturbances and Nighttime Seizures in One Family. In: *Neuropediatrics* 45 (S 01). DOI: 10.1055/s-0034-1390651.
- Surges, R.; Thijs, R. D.; Tan, H. L.; Sander, J. W. (2009): Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. In: *Nature reviews. Neurology* 5 (9), S. 492–504. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.118.
- Takagi, A.; Kamijo, M.; Ikeda, S. (2016): Darier disease. In: *The Journal of dermatology* 43 (3), S. 275–279. DOI: 10.1111/1346-8138.13230.

Thomas, R. H.; Berkovic, S. F. (2014): The hidden genetics of epilepsy-a clinically important new paradigm. In: *Nature reviews. Neurology* 10 (5), S. 283–292. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.62.

Thurman, D. J.; Beghi, E.; Begley, C. E.; Berg, A. T.; Buchhalter, J. R.; Ding, D. et al. (2011): Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. In: *Epilepsia* 52 Suppl 7, S. 2–26. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x.

Vadlamudi, L. (2003): Genetics of temporal lobe epilepsy. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 74 (10), S. 1359–1361. DOI: 10.1136/jnnp.74.10.1359.

Wade, D. T.; Hewer, R. L. (1987): Epidemiology of some neurological diseases with special reference to work load on the NHS. In: *International rehabilitation medicine* 8 (3), S. 129–137.

Xu, Z.; Ayyappan, S.; Seneviratne, U. (2015): Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what do patients think? In: *Epilepsy & behavior : E&B* 42, S. 29–34. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.11.007.